

1.1. Traballo
de fin de
grao

**A música na epilepsia, estímulo desencadeante,
intervención terapéutica ou manifestación clínica?**

**La música en la epilepsia: ¿Estímulo desencadenante,
intervención terapéutica o manifestación clínica?**

**Music in Epilepsy, Trigger, Therapeutic Intervention or
Clinical Manifestation?**

Autor: Miguel Ángel Vázquez
Rodríguez

Titor: Francisco Javier López
González

Cotitora: Xiana Rodríguez Osorio

Departamento: Neuroloxía

(Xuño 2025)

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago
de Compostela para la obtención do Grao en Medicina

ÍNDICE

1.	Resumen y palabras clave.....	4
1.1.	Resumen.....	4
1.2.	Resumo.....	4
1.3.	Abstract.....	4
2.	Introducción.....	6
2.1.	Definición y relevancia clínica de la epilepsia.....	6
2.2.	Epidemiología.....	6
2.3.	Fisiopatología.....	7
2.4.	Clasificación de la epilepsia.....	7
2.5.	Semiología.....	9
2.6.	Epilepsias reflejas.....	11
2.7.	Epilepsia y música.....	11
2.8.	Procesamiento musical.....	12
2.9.	Tratamiento.....	12
3.	Hipótesis del trabajo.....	12
4.	Objetivos.....	13
4.1.	Objetivo principal.....	13
4.2.	Objetivos secundarios.....	13
5.	Materiales y métodos.....	13
5.1.	Diseño del estudio.....	13
5.2.	Fuentes de información.....	14
5.3.	Estrategia de búsqueda.....	14
5.4.	Criterios de inclusión.....	14
5.5.	Criterios de exclusión.....	14
5.6.	Proceso de selección de los estudios.....	15
5.7.	Extracción de datos.....	15
5.8.	Síntesis de resultados.....	15
5.9.	Limitaciones.....	15
5.10.	Presentación de los resultados.....	16
6.	Resultados.....	17
6.1.	Epilepsia musicógena.....	17
6.2.	Musicoterapia (“efecto Mozart”).....	36
6.3.	Canto/tarareo ictal.....	37
6.4.	Cambios perceptivos.....	38
7.	Discusión.....	41
8.	Conclusiones.....	45

1. Resumen y palabras clave

1.1. Resumen

La epilepsia es una enfermedad neurológica de elevada prevalencia, caracterizada por descargas neuronales anómalas originadas en determinadas regiones del cerebro y con propagación de estas a otras regiones, provocando crisis epilépticas. Estas descargas se consideran reflejas si son secundarias a un estímulo, como puede ser la música, y esta patología en concreto se conoce como “epilepsia musicógena”, cuya prevalencia es extremadamente baja y su fisiopatología poco comprendida. En este trabajo se revisará sistemáticamente la literatura más reciente al respecto de esta enfermedad, y se abordarán también otras posibles relaciones entre la epilepsia y la música, como el uso de ciertas piezas musicales como intervención terapéutica, los fenómenos ictales musicales como el tarareo o canto durante las crisis, o las posibles alteraciones en la percepción musical en pacientes epilépticos. Se explorará, en relación con la epilepsia musicógena, el foco ictal más frecuente (temporal), la reciente asociación entre esta patología y los anticuerpos anti-glutamato descarboxilasa (anti-GAD) y la naturaleza emocional, cognitiva o sensorial de los estímulos. La revisión destaca la heterogeneidad de los casos y la necesidad de mayor investigación clínica y neurofisiológica para comprender mejor este fenómeno poco frecuente pero clínicamente relevante.

Palabras clave: epilepsia, música, epilepsia musicógena, crisis reflejas, anticuerpos anti-GAD, intervención musical, fenómenos ictales musicales, percepción musical.

1.2. Resumo

A epilepsia é unha enfermidade neurolóxica de elevada prevalencia, caracterizada por descargas neuronais anómalas orixinadas en determinadas rexións do cerebro, e con propagación destas a outras rexións, provocando crises epilépticas. Estas descargas considéranse reflexas se son secundarias a un estímulo, como pode ser a música, e esta patoloxía concretamente coñécese como “epilepsia musicóxena”, cunha prevalencia extremadamente baixa e fisiopatoloxía pouco comprendida. Neste traballo revisárase sistemáticamente a literatura máis recente en relación con esta enfermidade, e abordaranse tamén outras posíbeis relacións entre a epilepsia e a música, como o uso de certas pezas musicais como intervención terapéutica, os fenómenos ictais musicais como o cantaruxo ou canto durante as crises, ou as posíbeis alteracións na percepción musical en pacientes epilépticos. Explorárase, en relación coa epilepsia musicóxena, o foco ictal máis frecuente (temporal), a recente asociación entre esta patoloxía e os anticorpos anti-glutamato descarboxilasa e a natureza emocional, cognitiva ou sensorial dos estímulos. A revisión destaca a heteroxeneidade dos casos e a necesidade dunha maior investigación clínica e neurofisiolóxica para comprender mellor este fenómeno pouco frecuente pero clinicamente relevante.

Palabras chave: epilepsia, música, epilepsia musicóxena, crises reflexas, anticorpos anti-GAD, intervención musical, fenómenos ictais musicais, percepción musical.

1.3. Abstract

Epilepsy is a highly prevalent neurological disorder characterized by abnormal neuronal discharges that originate in specific regions of the brain and propagate to others, leading to epileptic seizures. These discharges are considered reflex when they are triggered by external stimuli, such as music, in which case the condition is known as musicogenic epilepsy, a disorder of extremely low prevalence and poorly understood pathophysiology.

This work systematically reviews the most recent literature on this disease and also explores other possible relationships between epilepsy and music, such as the therapeutic use of specific musical pieces, musical ictal phenomena like humming or singing during seizures, and possible alterations in musical perception in patients with epilepsy. Regarding musicogenic epilepsy, the review addresses the most frequently reported ictal focus (temporal), its recent association with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies (anti-GAD), and the emotional, cognitive or sensory nature of the triggering stimuli. This review highlights the clinical heterogeneity of the reported cases and the need for further clinical and neurophysiological research to better understand this rare but clinically relevant phenomenon.

Keywords: epilepsy, music, musicogenic epilepsy, reflex seizures, anti-GAD antibodies, musical intervention, musical ictal phenomena, musical perception.

2. Introducción

2.1. Definición y relevancia clínica de la epilepsia

La *International League Against Epilepsy* (ILAE) estableció en 2005 (1) una definición conceptual para crisis y epilepsia:

- Se denomina «**crisis epiléptica**» a la aparición transitoria de signos y/o síntomas provocados por una actividad neuronal anómala excesiva o simultánea en el cerebro.
- La **epilepsia** es un trastorno cerebral que se caracteriza por una predisposición continuada a la aparición de crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta enfermedad. Se define por cualquiera de las siguientes circunstancias:
 - Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con >24 h de separación.
 - Una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60 %) tras la aparición de dos crisis no provocadas.
 - Diagnóstico de un síndrome de epilepsia

Se considera que la epilepsia está resuelta en los sujetos con un síndrome epiléptico dependiente de la edad que han superado la edad correspondiente o en aquellos que se han mantenido sin crisis durante los 10 últimos años y que no han tomado medicación antiepiléptica durante al menos los 5 últimos años (1).

La prevalencia europea se estima en el 0.7% de la población, y entre 300 y 400 mil pacientes en España (2), lo que la convierte en una de las enfermedades neurológicas más comunes en este país. En el mundo, alrededor de 50 millones de personas padecen este trastorno según la OMS (3), viviendo alrededor del 80% en países de ingresos bajos (el 75% de estos no reciben el tratamiento necesario) y medianos; el riesgo de muerte es hasta 3 veces mayor que en la población general y se estima que cerca del 70% de las personas con epilepsia podrían vivir libres de crisis si se trataran adecuadamente (3).

Esto destaca la importancia del correcto diagnóstico y tratamiento de esta patología, que puede condicionar gravemente la calidad de vida de quien la sufre, especialmente en los casos en los que no se puede acceder a los recursos necesarios para tratarse.

2.2. Epidemiología

Según una revisión sistemática con metaanálisis publicada en 2017 (4), en la que se analizaron 222 estudios con más de 124 millones de personas, la prevalencia puntual de epilepsia activa es de 6.38 de cada 1000 personas (IC 95%: 5.57-7.3), la prevalencia anual es de 2.38 por 1000 (IC 95%: 1,53–5,26) y la prevalencia de por vida de 7,60 por 1.000 personas (IC 95%: 6,17–9,38).

La incidencia anual acumulada es de 67.77 por 1000 y la tasa de incidencia es de 61.44 por 1000. La epilepsia es, por tanto, una de las enfermedades neurológicas más comunes en el mundo, afectando a personas de diferente edad, origen, clase social y sexo (4).

La prevalencia es más alta en adolescentes y adultos jóvenes (8.86/1000 de 10 a 19 años, 9.14/1000 de 20 a 29 años comparado a 5.19 de 0 a 9 años o 7.17 en mayores de 60), pero la incidencia es mayor en extremos de edad (niños menores de 10 años y adultos mayores de 60). La mayor prevalencia y tasa de incidencia se da en países de ingresos bajos y medios, donde además existe una mayor brecha terapéutica (tasa de incidencia de 138.99/100000 personas/año en países de ingresos bajos/medios comparada a la tasa de países de ingresos altos, que es de 48.86/100000 personas/año). También son ligeramente mayores la prevalencia e incidencia en hombres (prevalencia de 7.31/1000 e incidencia de

63.97/100000 personas/año) que en mujeres (prevalencia de 6.85/1000 e incidencia de 57.43/100000 personas/año) (4).

2.3. Fisiopatología

La epileptogénesis es el proceso por el que un cerebro previamente sano pasa a generar crisis espontáneas y recurrentes. Este fenómeno se achaca al resultado de un desequilibrio entre inhibición y excitación neuronal, que conlleva actividad excesiva, sincronizada e inestable (5).

No obstante, el desarrollo y mantenimiento de la epilepsia no se debe únicamente a factores neuronales. Los astrocitos y la microglía contribuyen de forma importante al proceso, tanto en condiciones basales como en respuesta a lesiones (6).

Este desequilibrio no requiere necesariamente hiperexcitabilidad o pérdida de inhibición. Existen casos en los que un aumento de la inhibición puede generar crisis de ausencia o ciertas epilepsias límbicas en cerebros inmaduros (5).

Diversas funciones gliales pueden favorecer la hiperexcitabilidad neuronal, como la reducción de canales Kir4.1 y AQP4, que limitan la capacidad de eliminar potasio extracelular, contribuyendo a la despolarización sostenida neuronal, la disminución de transportadores de glutamato, que impiden la captación del neurotransmisor excitador, o el déficit de glutamina sintetasa, que impide la conversión de glutamato en glutamina, reduciendo la síntesis de GABA (inhibidor) y por lo tanto generando desequilibrio entre mecanismos excitatorios e inhibitorios (6).

Existen también mecanismos inflamatorios que, tras un daño cerebral por traumatismo, infección, hipoxia u otros mecanismos, generan una cascada de liberación de mediadores proinflamatorios por astrocitos y microglía, como IL-1 β o TNF- α , que desencadenan vías intracelulares como NF- κ B, aumentando la expresión de genes proinflamatorios. A nivel sináptico, esta inflamación facilita la entrada calcio por la fosforilación de receptores NMDA; el daño en la barrera hematoencefálica también puede facilitar la entrada de proteínas como la albúmina, que activa receptores TGF- β en astrocitos y reduce la expresión de Kir4.1 y GLT-1 (6).

En epilepsias generalizadas (ver clasificación más adelante), las redes epileptógenas están distribuidas ampliamente y suelen implicar estructuras talamocorticales bilaterales; las epilepsias focales, en cambio, afectan a circuitos neuronales unilaterales, a menudo límbicos o neocorticales (5).

2.4. Clasificación de la epilepsia

La nueva clasificación de la ILAE de 2025, que actualiza la de 2017, se basa en cuatro clases principales de crisis epilépticas: focales (origen en una red neuronal limitada a un hemisferio), generalizadas (comienzan simultáneamente en ambos hemisferios, con redes ampliamente distribuidas), desconocidas (no se puede determinar si son focales o generalizadas) y no clasificadas: no hay suficiente información ni para ubicarla como conocida o desconocida) (7).

Cada clase incluye tipos de crisis definidos y se pueden caracterizar mediante descriptores, como la presencia de manifestaciones observables (sustituye a “motoras/no motoras” de 2017) y la secuencia de síntomas; la semiología se describe en orden cronológico, en lugar de priorizar el primer síntoma como en la anterior clasificación. Otros cambios incluyen el

cambio de *awareness* por *consciousness*, que define la conciencia como la capacidad de responder y recordar en lugar de únicamente el recuerdo (7).

Para facilitar la comprensión de la clasificación se ha elaborado la siguiente tabla (ver Tabla 1), basada en la última clasificación (2025) de la ILAE (7).

Tabla 1: Clasificación de las crisis epilépticas (7)

Categoría principal	Subtipos o clasificadores	Nivel de conciencia	Observabilidad y descriptores
1. Crisis de inicio focal	<ul style="list-style-type: none"> - Con conciencia preservada - Con conciencia alterada - Focal con progresión a crisis tónico-clónica bilateral 	Conciencia preservada o alterada (según clínica)	Puede tener o no manifestaciones observables. Se recomienda describir la secuencia clínica completa (inicio, progresión, recuperación).
2. Crisis de inicio desconocido	<ul style="list-style-type: none"> - Con conciencia preservada - Con conciencia alterada - Tónico-clónica bilateral 	Conciencia preservada, alterada o indeterminada	Igual que en las crisis focales: describir si tiene manifestaciones observables y detallar la semiología siempre que sea posible.
3. Crisis de inicio generalizado	<ul style="list-style-type: none"> - Ausencias (típicas, atípicas, mioclónicas y de inicio en edad temprana) - Crisis tónico-clónicas (mioclónicas y ausencias con progresión a tónico-clónica) - Otras: Crisis mioclónicas, clónicas, mioclónicas negativas, espasmos, tónicas, atónicas y mioclónico-atónicas 	No se subdividen según conciencia (se asume afectación generalizada)	Se describen mediante observación directa. No se emplea la distinción de conciencia. La semiología orienta al subtipo.
4. Crisis no clasificadas	No se dispone de suficiente información para clasificarla	—	Categoría provisional hasta obtener más información.

Por otra parte, existen diferentes tipos de epilepsia según el origen de las crisis: epilepsia focal, epilepsia generalizada, epilepsia combinada focal y generalizada (término acuñado para clasificar síndromes como Dravet o Lennox-Gastaut, que con frecuencia incluyen crisis focales y generalizadas) o epilepsia desconocida. La clasificación de la ILAE (2017) incluye también información sobre su etiología (estructural, genética, infecciosa, metabólica, inmune, desconocida...); lo primero que debe hacerse es clasificar el tipo de crisis, después el tipo de epilepsia y por último, en caso de que sea posible, establecer el diagnóstico de un síndrome epiléptico (epilepsia de ausencia juvenil, Dravet, Lennox-Gastaut...), que se identificaría con un conjunto de características clínicas, de edad de inicio, tipo de crisis, electroencefalograma (EEG) y neuroimagen (8).

2.5. Semiología

La semiología ictal describe los signos y síntomas presentes durante una crisis epiléptica. Es una herramienta clave para localizar y lateralizar el foco epiléptico, ya que cada región del cerebro afectada generará un tipo concreto de semiología. El glosario elaborado por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) en 2022 (9), con una corrección técnica en 2024 (10)(limitada a enlaces de vídeo), clasifica estos fenómenos según su valor clínico.

En la Tabla 2 se puede ver la diferente semiología de las crisis, la localización típica y la lateralización a la que orienta de forma resumida.

Tabla 2: Semiología de las crisis (9)

Categoría	Fenómeno	Localización típica	Valor lateralizante
Conciencia	Pérdida completa de conciencia	Epilepsia del lóbulo temporal dominante	Dominante
Conciencia	Responsividad parcial durante automatismos	Frecuente en hemisferio no dominante	No dominante
Fenómenos sensoriales	Alucinaciones auditivas	Corteza temporal posterior superior	Temporal
Fenómenos sensoriales	Sensación gustativa	Ínsula posterior dorsal	No especificado
Fenómenos sensoriales	Alucinación olfativa	Amígdala, corteza orbitofrontal, ínsula posterior dorsal	Ipsilateral si unilateral
Fenómenos sensoriales	Sensaciones somáticas unilaterales no dolorosas	Corteza sensitiva primaria	Contralateral
Fenómenos sensoriales	Dolor térmico unilateral	Ínsula posterior superior	Contralateral
Fenómenos sensoriales	Alucinaciones visuales elementales unilaterales	Corteza visual primaria	Contralateral
Fenómenos sensoriales	Síntomas vestibulares	Región temporo-perisilviana posterior, incluida la ínsula	No especificado
Fenómenos afectivos	Miedo	Amígdala, corteza orbitofrontal, cíngulo anterior	Temporal o frontal
Fenómenos afectivos	Éxtasis o placer intenso	Ínsula anterior dorsal	No especificado
Fenómenos cognitivos	Afasia ictal	Áreas de Broca, Wernicke, región basal del lóbulo temporal	Dominante
Fenómenos cognitivos	<i>Déjà vu</i> o estados oníricos	Lóbulo temporal mesial	Temporal

Fenómenos motores	Distonía ictal unilateral	Involucra ganglios basales (común en epilepsia temporal)	Contralateral
Fenómenos motores	Figura en cuatro	Premotora, brazo extendido indica hemisferio contralateral	Contralateral
Fenómenos motores	Giro forzado de cabeza y ojos (versivo)	Corteza motora frontal	Contralateral
Fenómenos motores	Nistagmo epiléptico	Lóbulo occipital	Contralateral (fase rápida)
Fenómenos motores	Espasmos epilépticos unilaterales	No especificado	Contralateral si unilateral
Automatismos	Movimientos gestuales unilaterales (ej. frotarse las manos)	Epilepsia del lóbulo temporal	Ipsilateral si unilateral
Automatismos	Manipulación genital unilateral	No especificado	Ipsilateral si unilateral
Automatismos	Risa o llanto ictal en racimos	Hamartoma hipotalámico	No especificado
Fenómenos autonómicos	Bradycardia o asistolia ictal	Lóbulos temporales bilaterales o corteza orbitofrontal	No especificado
Fenómenos autonómicos	Sensación epigástrica	Lóbulo temporal	No especificado
Fenómenos autonómicos	Vómito o hipersalivación	Ínsula y región opercular	No especificado
Fenómenos autonómicos	Apnea ictal	Lóbulo temporal (por propagación contralateral)	Contralateral
Postictal	Paresia (parálisis de Todd)	Corteza motora	Contralateral
Postictal	Nose - wiping (tocarse la nariz)	Epilepsia temporal (más frecuente que frontal)	Ipsilateral
Postictal	Afasia postictal	Hemisferio del lenguaje	Dominante
Postictal	Cefalea postictal	Epilepsia del lóbulo temporal	Ipsilateral

2.6. Epilepsias reflejas

Existe un tipo de epilepsia, la epilepsia refleja, en la que determinados estímulos, que pueden ser sensoriales (generalmente visuales, raramente táctiles o auditivos) o cognitivos (leer, hablar, escuchar música...) generan crisis de forma predecible y reproducible en un mismo paciente. A diferencia de las crisis espontáneas, en este tipo de patología se conoce el estímulo que desencadena descargas epilépticas; esta acción-reacción puede producirse en segundos, en caso de crisis inducidas por estímulos sensoriales, o minutos, si el desencadenante requiere procesos cognitivos complejos (11).

Desde el punto de vista fisiopatológico, estos estímulos activan redes funcionales neuronales implicadas normalmente en funciones sensoriales o cognitivas avanzadas (como el procesamiento musical), y, en estos pacientes, esta activación funcional puede alcanzar el umbral de hiperexcitabilidad en determinadas regiones del cerebro, generando descargas epileptógenas (11).

En las epilepsias generalizadas idiopáticas, y especialmente en la epilepsia mioclónica juvenil (JME), los mecanismos reflejos parecen relacionarse con la disfunción de redes distribuidas, reclutándose patológicamente estructuras cerebrales interconectadas y funcionalmente definidas por estímulos como la luz (fotosensibilidad), generando crisis en estos pacientes.

En cambio, en las epilepsias focales como la epilepsia del lóbulo temporal, estos desencadenantes reflejos parecen menos frecuentes y su efecto parece depender más de una región hiperexcitable o estructuralmente dañada, que se activa con el estímulo desencadenante (11).

2.7. Epilepsia y música

Una variante poco común (1:10.000.000) (12) de esta patología es la epilepsia musicógena (EM), una epilepsia refleja “reportada en pacientes con epilepsia temporal lateral autosómico dominante (ADTLE) y otras epilepsias genéticas raras (por ejemplo: Sd. Dravet)”(2). En esta variante de la enfermedad, la música actúa como estímulo desencadenante o “trigger” de las crisis.

El estímulo suele tener alto contenido emocional para el paciente (canciones significativas, estilos concretos, o incluso solo imaginar o tocar música), la zona más frecuentemente implicada parece ser el lóbulo temporal derecho y la mayoría de las pacientes no tienen lesiones estructurales visibles en neuroimagen, aunque si se muestran alteraciones en pruebas funcionales (13).

Parece existir una correlación entre ciertas epilepsias con base autoinmune y esta patología; esto se analizará detalladamente en los resultados.

Pero esta no es la única interacción entre la música y los pacientes epilépticos. Existen casos en los que la música es, en lugar de causa, manifestación de la propia crisis: algunos pacientes cantan o tararean durante las crisis, lo que se conoce como automatismo musical (14).

Otros pacientes, especialmente los que han recibido educación musical superior o que son músicos, pueden sufrir cambios perceptivos en la música o una disminución de sus capacidades musicales (15).

Mayor interés incluso que esto podría tener la música como tratamiento de la propia enfermedad, con la sonata de Mozart K-488 (12) siendo la composición de mayor potencial

antiepiléptico estudiada, y la más ampliamente conocida en esta patología, con varios estudios al respecto que se analizarán para determinar el potencial terapéutico de esta intervención no farmacológica.

2.8. Procesamiento musical

Aunque música y habla comparten estructuras jerárquicas, difieren en sus demandas acústicas. El habla se apoya principalmente en cambios temporales rápidos (milisegundos), mientras que la música depende de relaciones tonales estables y precisas, con cambios en la frecuencia más pequeños pero relevantes (16).

La corteza auditiva primaria se ubica en el giro de Heschl (HG). Existe asimetría estructural en ambos hemisferios: en el HG izquierdo se encuentra más sustancia blanca, células piramidales más grandes, mayor mielinización y conectividad, lo que sugiere que este lado es mejor en procesamiento temporal (muy importante para el habla) y el derecho es mejor en procesamiento espectral o frecuencial (16).

El sistema auditivo humano parece tener dos rutas especializadas: la izquierda, sensible a eventos acústicos rápidos, de 20 a 50 ms., ideal para el habla, mientras que la ruta derecha es sensible a cambios más lentos y sutiles en frecuencia, de 150 a 250 ms., por lo que es más útil para música y tono (16).

En la práctica, esto se aprecia en pacientes con lesiones en el hemisferio derecho, que pueden tener amusia sin afectar el lenguaje, o pacientes con lesiones izquierdas, afectados más en tareas temporales (sincronía, ritmo breve) (16).

Estudios de imagen por resonancia magnética funcional (IRMf) y tomografía por emisión de positrones (PET) muestran que tareas de procesamiento espectral activan más el hemisferio derecho y tareas de procesamiento temporal activan más el izquierdo (16).

2.9. Tratamiento

Para el tratamiento de la epilepsia existe diferente medicación antiepiléptica (MAC), cuya elección dependerá de las características de la epilepsia de cada paciente. Suelen ser la primera opción terapéutica, con alrededor de un 30-35% (este porcentaje varía según la población estudiada) de los pacientes no respondiendo al tratamiento (2), es decir, con epilepsia refractaria a fármacos antiepilépticos o farmacorresistente, definida por La Liga Internacional contra la Epilepsia como aquella en la que “ha fracasado el ensayo terapéutico con dos FAE (en monoterapia o en combinación), que han sido bien tolerados y adecuadamente seleccionados y empleados, para conseguir una libertad de crisis mantenida en el tiempo” (17). Dada esta situación, existen alternativas terapéuticas como la cirugía, en caso de que el foco epileptógeno sea visible en neuroimagen y concordante con los datos electroclínicos, con hasta un 70% de los pacientes libres de crisis tras esta. Otras alternativas terapéuticas, en pacientes con determinadas características, pueden ser la neuroestimulación, la cirugía mínimamente invasiva o la dieta cetogénica (2).

3. Hipótesis del trabajo

La epilepsia musicógena se produce principalmente por la activación anómala de redes temporolímbicas implicadas en el procesamiento auditivo emocional, siendo el contenido afectivo de la música un factor clave en la generación de las crisis.

La lateralización del foco epileptógeno en la epilepsia musicógena depende de las

características del estímulo musical, predominando la implicación del lóbulo temporal derecho en estímulos musicales emocionales y del izquierdo en música con letras o contenido lingüístico.

Existe una asociación significativa entre epilepsia musicógena refractaria y autoinmunidad mediada por anticuerpos anti-GAD65, lo que justifica la inclusión sistemática de estudios inmunológicos en el protocolo diagnóstico de pacientes con EM de inicio en la edad adulta o resistencia a fármacos.

La epilepsia musicógena constituye un fenotipo epiléptico heterogéneo en el que pueden coexistir mecanismos fisiopatológicos distintos, desde una disfunción límbica relacionada con el procesamiento emocional de la música hasta alteraciones inmunomediadas, requiriendo un abordaje diagnóstico y terapéutico individualizado.

La identificación sistemática de desencadenantes musicales en pacientes con crisis focales de origen temporal permite mejorar el reconocimiento de epilepsia musicógena y evitar retrasos diagnósticos, especialmente en casos con antecedentes psiquiátricos o síntomas atípicos.

4. Objetivos

4.1. Objetivo principal

Analizar de forma sistemática la evidencia disponible sobre la epilepsia musicógena, estableciendo las localizaciones anatómicas más comunes en esta patología y su lateralización, los posibles mecanismos inmunológicos implicados y el contenido emocional del estímulo.

4.2. Objetivos secundarios

Examinar la presencia de conductas musicales espontáneas (canto, tarareo) en el transcurso de las crisis, y si comparten características con la epilepsia musicógena (por localización del foco, patrones de activación cerebral, etc.).

Explorar el cambio de percepción musical como efecto secundario de tratamientos antiepilepsia (tanto farmacológicos como quirúrgicos) y su posible correlación con la localización del foco, examinando alternativas terapéuticas en pacientes cuya calidad de vida se pueda reducir en caso de perder habilidades musicales.

Evaluar de forma crítica la evidencia disponible sobre la utilización de la música como intervención terapéutica en epilepsias refractarias o de difícil control farmacológico.

5. Materiales y métodos

5.1. Diseño del estudio

Este trabajo consiste en una revisión sistemática de la literatura. Se sigue la metodología propuesta en la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), con el fin de garantizar la transparencia y la reproducibilidad del proceso de búsqueda, selección y análisis de los estudios.

5.2. Fuentes de información

Para identificar las publicaciones relevantes sobre epilepsia musicógena, manifestaciones clínicas relacionadas con la música (canto, tarareo), posibles aplicaciones terapéuticas de la música en la epilepsia y los efectos del tratamiento en la percepción musical se emplearán como fuentes las bases de datos bibliográficas “PubMed” y “Scopus”.

Estas fuentes se han seleccionado por su cobertura en el ámbito médico y su relevancia para estudios de neurología y epilepsia.

5.3. Estrategia de búsqueda

Se filtró la búsqueda por estudios publicados en los últimos 10 años (2015-2025). Se definieron términos relacionados con:

Epilepsia: “Epilepsy”, “Epileptic seizure”

Música: “Music”, “Music therapy”, “musical hallucination”, “music perception”, “musicogenic”

Se emplearon operadores booleanos (AND, OR) y filtros de búsqueda por apartado.

Se realizaron las siguientes búsquedas:

Pubmed: (music[Title/Abstract] OR musical hallucination[Title/Abstract] OR music therapy[Title/Abstract] OR music perception[Title/Abstract] OR musicogenic[Title/Abstract]) AND (epilepsy[Title/Abstract] OR epileptic seizure[Title/Abstract])

Scopus: (music OR (musical AND hallucination) OR (music AND therapy) OR musicogenic OR (music AND perception)) AND (epilepsy OR (epileptic AND seizure)), restringiendo la búsqueda al título.

Se incluyeron artículos en inglés y español, excluyendo otras lenguas si no se dispone de traducción.

Se excluyeron los estudios que no trataran aspectos clínicos o fisiopatológicos de la epilepsia en relación con la música en adultos.

5.4. Criterios de inclusión

Estudios o casos clínicos que describan epilepsia musicógena (crisis desencadenadas por estímulos musicales concretos).

Estudios o informes de casos que describan canto o tarareo durante crisis epilépticas.

Investigaciones sobre la percepción musical alterada en pacientes con epilepsia.

Artículos que examinen la eficacia de intervenciones musicales (musicoterapia, estimulación musical) en epilepsia, especialmente en población con epilepsia refractaria.

5.5. Criterios de exclusión

Estudios cuya temática no aporte datos clínicos, fisiopatológicos o terapéuticos sobre la relación entre música y epilepsia.

Estudios que evalúen la eficacia de la música como intervención terapéutica y que no tengan una potencia estadística significativa ($n < 20$)

Publicaciones en idiomas distintos a los de la búsqueda definida (si no se dispone de traducción).

Estudios sin datos originales o sin relevancia para la pregunta de investigación.

Estudios hechos exclusivamente en población no adulta. *Se ha incluido un reporte de un adolescente de 17 años, por aportar datos relevantes sobre lateralización y por su edad muy cercana a la adulta.

Fecha de publicación fuera del intervalo mencionado.

5.6. Proceso de selección de los estudios

El protocolo de selección sigue los pasos recomendados por PRISMA:

- Eliminación de duplicados: Tras la búsqueda en todas las fuentes, se importarán las referencias en un gestor bibliográfico (Refworks) y se eliminarán los duplicados.
- Cribado inicial (títulos y resúmenes): Se examinarán títulos y resúmenes para descartar rápidamente artículos que no cumplan con los criterios de inclusión.
- Lectura a texto completo: Aquellos estudios que superen el cribado pasarán a la evaluación de texto completo; se aplicarán nuevamente los criterios de inclusión y exclusión.
- Diagrama de flujo (PRISMA): Se elaborará un diagrama o tabla que muestre el número de estudios identificados en la búsqueda, cuántos fueron excluidos en cada fase y el motivo de exclusión.

5.7. Extracción de datos

Se elaborará una tabla con la siguiente información mínima de cada estudio (por la heterogeneidad del estudio, la tabla se realizará únicamente de los estudios sobre epilepsia musicógena)

Autor(es) y año de publicación

Número de pacientes

Pruebas realizadas

Localización del foco epiléptico y lateralización (si se informan)

Tipo de música desencadenante y componente emocional o cognitivo del estímulo.

5.8. Síntesis de resultados

Se realizará una síntesis narrativa de los resultados, dada la heterogeneidad esperable del tema a tratar (pocos ensayos clínicos, distintas cuestiones a estudiar...), agrupando los estudios por subtemas (epilepsia musicógena, canto/tarareo en crisis, terapia musical y cambios en la percepción musical) y discutiendo los posibles mecanismos neurofisiológicos implicados, las localizaciones anatómicas de los focos epilépticos, y la eficacia de las intervenciones musicales.

5.9. Limitaciones

Escasez de estudios experimentales de gran tamaño muestral (dada la rareza de la epilepsia musicógena).

Posible sesgo de publicación en casos clínicos (se reportan preferentemente situaciones inusuales).

Heterogeneidad en la definición de “estímulo musical”, metodología de registro de crisis y localización del foco epiléptico.

Escasez de ensayos doble ciego aleatorizados con gran tamaño muestral para evaluar la eficacia de la musicoterapia.

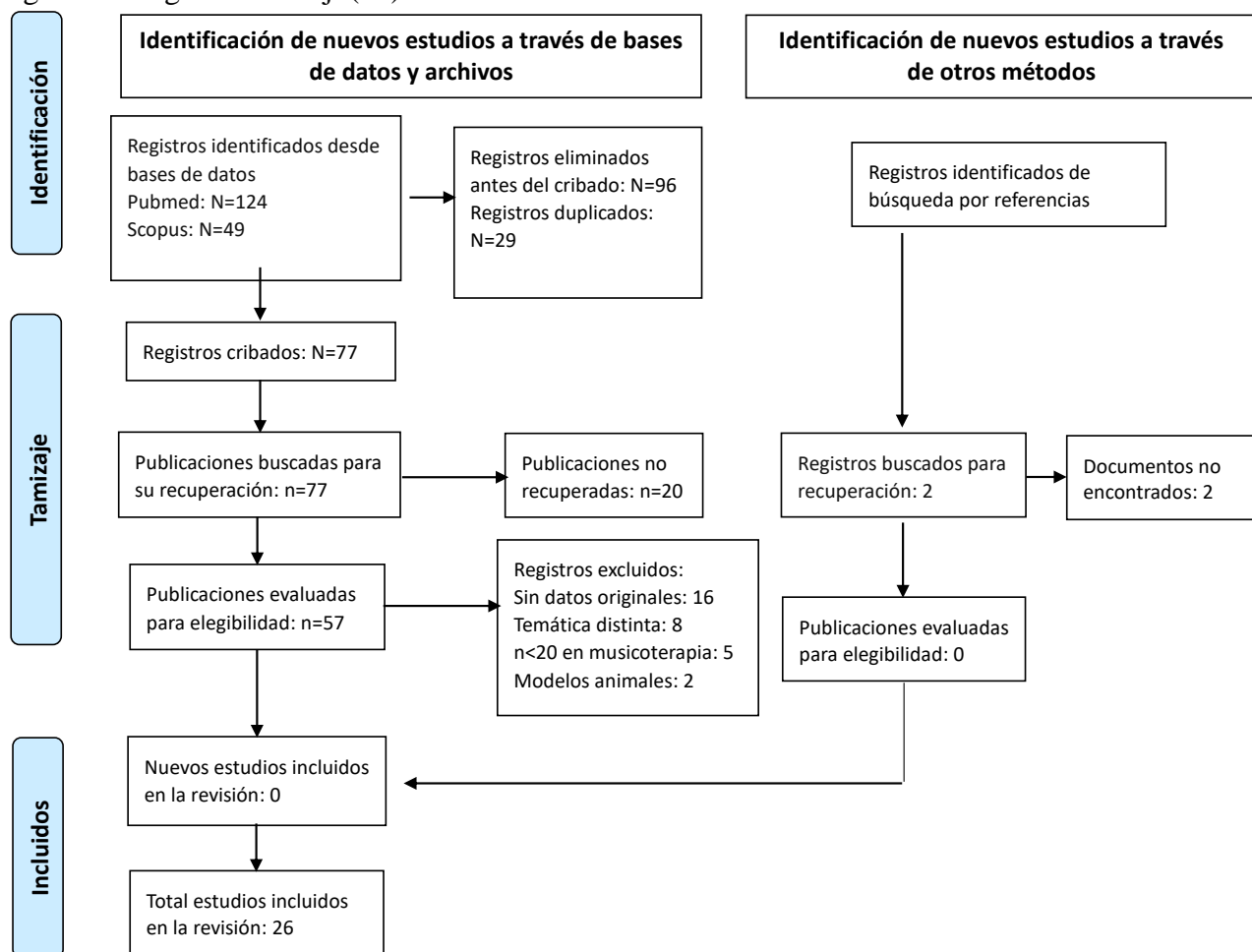
5.10. Presentación de los resultados

Además de la descripción narrativa, se incluirá:

Tablas que resuman las principales características y hallazgos de cada estudio seleccionado.

Diagrama PRISMA que refleje el número total de referencias encontradas, incluidas y excluidas en cada fase (FIGURA 1).

Figura 1: Diagrama de flujo(18)



6. Resultados

Tras el cribado de los resultados, se seleccionaron 19 estudios sobre la epilepsia musicógena, 3 artículos sobre musicoterapia, 1 sobre canto o tarareo ictal, y 3 sobre cambios en la percepción musical en pacientes epilépticos

6.1. Epilepsia musicógena

De los 19 estudios sobre la epilepsia musicógena, 14 fueron casos clínicos individuales, 3 series de casos y 2 series de casos retrospectivos.

En el estudio de Pejović et al., 2020 (19) se describe el caso de una paciente de 31 años, diestra con epilepsia mesial temporal derecha desde los 21 años, con crisis farmacorresistentes. No refiere interés ni formación musical. Desarrolló EM tras lobectomía temporal derecha por epilepsia mesial temporal derecha.

Durante las crisis reflejas musicales, presentaba ansiedad, taquicardia a más de 120 pulsaciones por minuto y posteriormente afasia global (imposibilidad para hablar). La semiología previa era distinta.

Los estudios prequirúrgicos (EEG, IRM y PET) apuntaban a un foco epiléptico en la región mesial temporal derecha (hipocampo esclerótico en análisis histopatológico). Se le realizó una lobectomía temporal derecha y una amígdalo-hipocampectomía. Tras esta intervención, permaneció libre de crisis durante tres meses, tras los cuales empezó a experimentar nuevas crisis reflejas provocadas por música, aunque ninguna espontánea.

En el vídeo-EEG se pudieron registrar dos crisis al reproducir la canción desencadenante.

El registro EEG ictal localizó la actividad epiléptica en el lóbulo temporal izquierdo (contralateral a la zona original), con menor implicación derecha que antes de la cirugía. Ni la IRM postictal ni la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) evidenciaron lesiones adicionales más allá de las causadas por la propia intervención quirúrgica.

No se refiere un estudio inmunológico, por lo que no se puede valorar su implicación.

La paciente identificó como desencadenante exclusivo cierto tipo de música, siendo especialmente provocadora la de Aleksandra Prijović. En la discusión, los autores se basan en los 3 minutos de latencia entre escuchar la canción y la crisis para resaltar los probables componentes emocionales y cognitivos del estímulo.

El estudio de Smith et al. (2021) (20) es una serie retrospectiva de casos que analiza la asociación entre epilepsia musicógena (EM) y autoinmunidad mediada por anticuerpos anti-GAD65. Para ello, revisaron registros de la Mayo Clinic entre 2003 y 2019, buscando pacientes diagnosticados de EM. Se identificaron 16 pacientes diagnosticados de EM, de los cuales nueve habían sido evaluados serológicamente, y se compararon con una cohorte de 71 pacientes con niveles elevados de anti-GAD65 y epilepsia sin crisis musicógenas. Además, se evaluaron 171 pacientes con positividad a otros anticuerpos (LGI1, CASPR2), buscando casos de EM entre ellos. El 88% de los 9 pacientes con EM y serología eran mujeres, con una edad media de inicio de las crisis de 23 años. 7 eran diestros y 2 zurdos.

El tipo de crisis más común fueron crisis focales con pérdida de conciencia, en 7 de los

pacientes (78%); 6 (67%) tenían crisis tónico-clónicas bilaterales. Todos los pacientes tenían al menos crisis mensuales; los que más crisis tenían, de 5 a 6 mensuales a varias al día. 2 tuvieron crisis musicógenas desde el inicio de la epilepsia, y 4 en un rango mediano de 5 años desde el inicio de la epilepsia. En los otros 3, no se pudo establecer la cronología.

El EEG documentó crisis inducidas por música en cuatro pacientes: tres con foco en LTD y uno en LTI. Se registraron crisis de origen bitemporal en 2 pacientes (22%), y descargas epileptiformes de origen bitemporal en 5 (55%). En cuanto a la imagen por resonancia magnética, fue normal en el 78 % de los casos, observándose hallazgos anómalos en dos pacientes, aunque solo uno presentaba una lesión considerada epileptógena (esclerosis temporal derecha). En seis pacientes se analizó el líquido cefalorraquídeo, siendo normales los recuentos de leucocitos; en los cuatro en los que se determinó, la IgG-GAD65 en LCR fue positiva.

El tipo de música desencadenante era específico para cada paciente, incluyendo géneros como pop, techno, himnos y música clásica. No se detalla de forma sistemática si existía un componente emocional relevante.

8 de los 9 pacientes tuvieron algún tipo de hallazgo electroencefalográfico sugerente de génesis en LTD, aunque en EEG solo se registraron crisis exclusivamente derechas en 5, hallando origen bilateral en 2 y origen en LTI en otros 2 (uno de ellos zurdo).

Los 9 pacientes serológicamente evaluados fueron positivos para anticuerpos anti-GAD65, con niveles elevados (≥ 20 nmol/L). No se detectaron otros anticuerpos neuronales como LGI1 o CASPR2. La mayoría presentaba además enfermedades autoinmunes concomitantes, como diabetes tipo 1, tiroiditis o anemia perniciosa. Se obtuvo líquido cefalorraquídeo (LCR) en 6 pacientes, con recuentos normales de glóbulos blancos; IgG-GAD65 en LCR fue positiva en los 4 pacientes en los que se testó.

En 8/9 casos, las crisis eran resistentes a fármacos antiepilépticos. Cuatro de ellos recibieron inmunoterapia (corticoides e inmunoglobulinas intravenosas), aunque solo uno obtuvo una mejoría significativa (>50 % de reducción de crisis). La mediana de inicio de tratamiento inmunomodulador desde el comienzo de las crisis fue de 4 años. Ni rituximab ni micofenolato resultaron eficaces. Dos pacientes fueron sometidos a lobectomía temporal derecha, sin lograr remisión sostenida (uno no mejoró, por lo que se probó un neuroestimulador sin eficacia; el otro estuvo libre de crisis durante tres meses). Otro paciente mostró mejoría >50 % en reducción de crisis con un estimulador del nervio vago, y uno más (en que los MAC y las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) fueron ineficaces) logró control evitando la exposición al estímulo musical desencadenante.

Entre los casos de epilepsia y serología positiva para otros anticuerpos (LGI1, CASPR2) no se encontraron casos de EM. Al comparar los pacientes con seropositividad para GAD65 y epilepsia no musicógena con los 9 con EM y GAD65, se encontró que en los casos de EM hay mayor evidencia electrográfica de epilepsia de LTD (8/9, 89%), comparada con 28/60 (47%) en los pacientes sin crisis reflejas por música ($p=,03$); las crisis tónico-clónicas bilaterales y la epilepsia intratable fueron ligeramente más comunes en EM, sin significancia estadística.

El estudio de Morano et al. (2021) (21) describe el caso de un paciente ambidiestro de 25 años, con antecedentes de encefalitis límbica autoinmune seronegativa diagnosticada a los 21 años, seguida del desarrollo de un linfoma B maduro, tratado con quimioterapia y trasplante autólogo. Ha recibido educación musical desde niño y es guitarrista con más de 14 años de experiencia.

Antes del diagnóstico, había comenzado a presentar episodios focales caracterizadas por *deja-vu*, gusto metálico y automatismos. Después, se diagnosticó y trató la encefalitis; y posteriormente el linfoma. Al no remitir las crisis tras la remisión de la enfermedad hematológica, y que seguía con crisis diarias o semanales, se iniciaron distintos MAC sin éxito.

Al momento del inicio de los síntomas se le realizó una IRM que mostró alteraciones en estructuras temporales mesiales bilaterales (hallazgos confirmados en otra IRM posterior) y un EEG, que reveló crisis bilaterales asíncronas. En un EEG ambulatorio de 24 horas, presentó cinco crisis, de las cuales cuatro estaban asociadas a la música. Se pudo localizar el inicio de 3 crisis, 2 de ellas en LTI y otra en LTD. Posteriormente se realizó un vídeo-EEG con provocación controlada, reproduciendo música aleatoria en intervalos. A los 14 minutos, una canción de hard rock desconocido pero agradable provocó una crisis con semiología similar a la anteriormente descrita. El EEG mostró inicio en derivaciones temporales medias derechas, con propagación rápida a regiones centro-parieto-occipitales derechas y contralaterales. Inicialmente, tras la encefalitis, el paciente presentaba actividad epileptiforme bitemporal, evidenciada en registros previos.

Los autores, por lo tanto, establecieron que el foco ictal era temporal bilateral.

Las crisis eran provocadas incluso por piezas desconocidas y sin contenido emocional aparente, así como por el análisis mental del contenido musical, lo que sugiere un componente cognitivo en el desencadenamiento, más que afectivo.

La actividad ictal comenzó en el lóbulo temporal derecho, con rápida propagación contralateral, aunque el paciente había mostrado actividad bitemporal desde su encefalitis inicial.

No se realizó estudio inmunológico específico en el momento de la evaluación, aunque la historia clínica sugiere una base autoinmune probable, en el contexto de encefalitis límbica seronegativa confirmada previamente.

La encefalitis se trató con corticoides, IGIV, con posterior cambio a azatioprina, sin mejoría clínica. La evolución fue de epilepsia farmacorresistente (se probaron carbamazepina, lacosamida, levetiracetam, zonisamida y topiramato en distintas combinaciones), sin respuesta documentada a inmunoterapia ni tratamiento quirúrgico.

Otro caso publicado por Desai et al. en 2023(22) describe a una mujer de 18 años con epilepsia musicógena asociada a encefalopatía STXBP1, siendo este el primer caso documentado que relaciona ambas entidades. La paciente presentaba discapacidad intelectual profunda y epilepsia desde el segundo día de vida, con una mutación de novo confirmada en el gen STXBP1 (c.794+1G>C).

Durante su hospitalización se observó que las crisis podían ser desencadenadas por sonidos musicales específicos, como el tono de llamada del teléfono móvil, música de un anuncio de coches o ciertas alarmas sonoras. Estas crisis eran estereotipadas, con detención conductual, mirada fija, desviación ocular, rigidez tónica y respiración dificultosa, con una duración de entre 30 segundos y 2 minutos. Se registraron entre 2 y 6 crisis al día, algunas de ellas atónicas, que habían disminuido con el tiempo.

El EEG mostró actividad interictal con descargas de puntas y ondas agudas multifocales bilaterales, más frecuentes durante el sueño. Durante la provocación sonora se registró una crisis con electrodecremento difuso, activación theta frontal y atenuación progresiva con

enlentecimiento rítmico en el cuadrante posterior derecho. Se documentaron otras diez crisis, la mayoría no inducidas por estímulo musical, aunque no se logró determinar con precisión la localización ictal inicial.

Las crisis se desencadenaban por tonos musicales complejos, como el tono de llamada (musical) de un teléfono o fragmentos publicitarios, lo que sugiere que el estímulo auditivo actuaba como desencadenante cognitivo y no meramente sensorial. No se describió si existía un componente emocional asociado.

No se evaluaron marcadores inmunológicos ni se menciona sospecha de patología autoinmune, tratándose de una forma genética de encefalopatía epiléptica.

La paciente estaba en tratamiento con clonazepam, topiramato y primidona. Las crisis eran refractarias al tratamiento, aunque algunas crisis atónicas habían disminuido progresivamente. La epilepsia musicógena, en este caso, coexistía con otros tipos de crisis no reflejas.

En el artículo publicado por Bratu et al. en 2023 (23) se describen dos casos clínicos de epilepsia musicógena temporal, uno de ellos con lesión estructural y otro asociado a autoinmunidad. El primero corresponde a una mujer diestra de 30 años (inicio de crisis a los 29), con antecedentes de diabetes tipo 1 y enfermedad de Stargardt. El segundo caso es una mujer diestra de 40 años (debut a los 36), también con diabetes tipo 1.

En el primer caso, las crisis se desencadenaban por música que le gustaba, presentando síntomas vegetativos, automatismos orales y preservación inicial de la conciencia. Tenía crisis diarias pese al tratamiento con levetiracetam y lamotrigina. En el segundo caso, las crisis eran provocadas únicamente por ritmos musicales, sin carga emocional y la frecuencia media era de 3 crisis diarias. En ambas pacientes se realizaron estudios de EEG con análisis de componentes independientes (ICA). En la primera, el EEG mostró descargas interictales y crisis iniciadas en el lóbulo temporal derecho. La RM mostraba hiperintensidades en amígdala, hipocampo y lóbulo temporal basal derechos, y el PET evidenció hipometabolismo extenso en el mismo lado. El análisis ICA localizó el dipolo ictal en la región basal anterior del lóbulo temporal derecho. Se realizó una lobectomía temporal derecha extendida, y el diagnóstico anatomopatológico fue de displasia cortical focal tipo IIA. Tres años después, la paciente seguía libre de crisis (Engel IA).

En el segundo caso, la IRM cerebral mostró incremento de volumen en la amígdala izquierda e hipocampo, con la secuencia FLAIR revelando hiperintensidades en las mismas regiones. El EEG mostró descargas y crisis en el lóbulo temporal izquierdo. El análisis ICA localizó la actividad ictal en el giro temporal superior izquierdo. Se detectaron anticuerpos anti-GAD65 en títulos elevados (2 millones UI/mL). La paciente fue tratada con inmunoglobulinas intravenosas, y las crisis desaparecieron tras la primera dosis, manteniéndose sin deterioro cognitivo ni nuevos episodios. La IRM de seguimiento, realizada 3 meses después, mostró reducción de las anomalías observadas en la previa.

En el primer caso, las crisis eran provocadas por música emocionalmente significativa, mientras que en el segundo se desencadenaban por ritmos sin carga afectiva. Ambas pacientes presentaron un intervalo de latencia entre la exposición musical y el inicio de la crisis de entre 15 y 40 segundos, lo que los autores interpretan como reflejo de un procesamiento cognitivo previo al desencadenamiento ictal.

En la paciente con displasia, la actividad ictal se localizó en el lóbulo temporal derecho, tanto a nivel mesial como neocortical. En el segundo caso, la actividad se concentró en el

giro temporal superior izquierdo, sin afectación de estructuras profundas.

La paciente con anticuerpos anti-GAD65 fue diagnosticada de epilepsia autoinmune. No se realizó estudio de anticuerpos en LCR, al considerar los resultados no iban a cambiar el tratamiento (niveles muy elevados de anti-GAD65 en suero). La respuesta fue favorable a la inmunoterapia, sin necesidad de otros tratamientos. No se refieren estudios serológicos para anticuerpos anti-GAD65 en el primer caso a pesar de su historia de DM tipo 1.

El estudio publicado en 2020 por Nuara et al. (24) presenta una revisión sistemática de la literatura sobre epilepsia musicógena, en la que documentan dos casos clínicos propios. El primero corresponde a una mujer diestra de 38 años (diagnosticada a los 35 años, inicio de sintomatología a los 20), sin interés ni formación musical, que presentaba crisis focales con alteración de conciencia provocadas por música pop italiana sin carga emocional. No tiene interés ni formación musical. El segundo caso es una mujer diestra de 50 años, diagnosticada a los 47 años tras 6 meses con crisis, las cuales estaban inducidas exclusivamente por música con contenido emocional (pop italiano e inglés), con un aura somatosensorial inicial, seguida de ilusión visual y desconexión.

En ambas pacientes se emplearon técnicas avanzadas de análisis mediante electroencefalografía de alta densidad (hd-EEG) (128 canales) y análisis de componentes independientes (ICA). En la primera paciente, el EEG convencional no mostró alteraciones, pero el hd-EEG con ICA reveló actividad interictal localizada en región fronto-temporal izquierda. En la segunda, el hd-EEG localizó la crisis en la región fronto-temporal derecha.

En la primera paciente el estímulo desencadenante no tenía componente emocional, mientras que en la segunda sí se trataba de música emocionalmente significativa. Las crisis se producían después de 7 minutos escuchando música epileptógena, lo que sugiere un componente de integración cognitiva más que una respuesta sensorial inmediata.

En el primer caso se observó activación fronto-temporal izquierda; en el segundo, fronto-temporal derecha, sin evidencia de afectación de estructuras mesiales profundas.

No se evaluaron marcadores inmunológicos ni se menciona patología autoinmune en ninguno de los casos.

Ambas pacientes estaban recibiendo carbamazepina, con respuesta parcial en el primer caso y nula en el segundo.

La revisión sistemática incluyó 131 pacientes descritos en 67 estudios. La edad media fue de 38 años (reportada en 111 casos), con edad de inicio de 27 años. El 53 % (de 123 en los que se reporta el dato) eran mujeres, y solo el 9 % tenían formación musical. En el 66 % de los casos el estímulo musical presentaba carga emocional significativa.

La presencia de auras se reportó en 39 casos, 14 de ellos con aura autonómica (la más frecuente); la semiología se detalló en 68 casos, con automatismos oroalimentarios en 23 de 68 (33%), pérdida de conciencia en 39 de 68 (57%) y pérdida de conciencia con crisis tónico-clónica en otros 15 (19%).

El EEG ictal (reportado en 75 pacientes) mostró alteraciones en el lóbulo temporal derecho en el 47 % de los pacientes y en el izquierdo en el 29 %, bilaterales en el 9% y no focal o alteraciones inespecíficas en el 15%. Por lo tanto, hubo implicación temporal confirmada en el 85% de los casos. El 87,5 % (28/32) de las resonancias estructurales fueron normales, y los estudios PET y Tomografía computarizada por emisión de fotón único combinada con

TC (SPECT-TC) también apoyaron la implicación predominante del lóbulo temporal.

El 26% (n=15) de los 58 casos en los que se especifica tenían crisis provocadas únicamente por música; espontáneas en el 38% (n=22), reflejas no musicógenas en el 7% (n=4, aunque en el artículo se indica un 3%) y no especificadas en el 29% (n=17). La presencia o ausencia de carga emocional, reportada en 67 casos, reveló que 44 de ellos (66%) reportaban presencia de ella.

Di Giacomo et al. (2025) (25) presentan el caso de una mujer zurda de 32 años, con crisis epilépticas de inicio a los 29 años. Su historia clínica no incluye eventos perinatales, traumatismos ni infecciones del sistema nervioso central. La semiología habitual de las crisis consistía en ardor epigástrico ascendente, ansiedad súbita y pérdida de conciencia. Las crisis eran desencadenadas por música italiana de estilo pop y rap, sin que la paciente fuese consciente del estímulo desencadenante.

La paciente fue tratada sin éxito con levetiracetam, topiramato, carbamazepina y zonisamida. La evaluación prequirúrgica no permitió una localización clara del foco epileptógeno. La IMR mostraba un discreto agrandamiento de la amígdala izquierda, la PET no revelaba asimetrías metabólicas, el EEG registraba descargas bitemporales asincrónicas con predominio izquierdo, y la fMRI mostró lateralización lingüística al hemisferio izquierdo. La evaluación neuropsicológica reveló déficits bilaterales.

Dado el carácter refractario y la sospecha de afectación mesial, se decidió realizar un estudio con electrodos en el foramen oval, técnica semiinvasiva que permite el registro profundo de estructuras temporales sin necesidad de estereo-EEG. Se implantaron electrodos bilateralmente en la cisterna magna medial a las estructuras amígdalo-hipocampales. Se registraron descargas interictales bilaterales y tres crisis: una iniciada en el lóbulo temporal mesial derecho y dos en el izquierdo. Dos de las crisis fueron inducidas por música pop/rap. La actividad ictal registrada consistía en actividad rápida de bajo voltaje (“chirps”), un marcador precoz típico de estas crisis. La MEG fue concordante con la localización mesial bilateral observada en el registro intracraneal.

El registro ictal reveló un origen bilateral mesial, con independencia entre ambos focos, lo que desaconsejaba una resección quirúrgica convencional.

La paciente presentaba títulos de anticuerpos anti-GAD65 elevados (329.750 IU/mL). Otros autoanticuerpos neuronales fueron negativos. El diagnóstico final fue de epilepsia autoinmune refractaria con positividad anti-GAD65.

El estímulo desencadenante era música de estilo pop y rap, sin reconocimiento consciente, y no se especificó su carga emocional ni sus características acústicas. El hecho de que el paciente no identificara la música como desencadenante hasta su ingreso apoya la hipótesis de una activación refleja involuntaria.

El tratamiento quirúrgico no fue considerado por la bilateralidad del foco. Los autores sugieren optar en estos casos por inmunoterapia, como corticoides, inmunoglobulinas intravenosas o plasmaféresis.

Se describe el caso (Nagahama Y et al., 2018) (26) de un adolescente diestro de 17 años con epilepsia musicógena de inicio a los 11 años, con crisis provocadas por sonidos variados durante prácticas con viola en la orquesta escolar. Las crisis consistían en distorsión auditiva progresiva, alteración del habla y, en ocasiones, desconexión, sin componente emocional

claro. El paciente era farmacorresistente, habiendo fracasado cinco fármacos antiepilépticos previos.

Las pruebas prequirúrgicas mostraron un EEG superficial no concluyente, una resonancia magnética 3T normal y un PET sin hipometabolismo. La magnetoencefalografía (MEG) reveló puntas en el giro de Heschl (HG) y en el giro temporal superior (STG) derechos, y las pruebas neuropsicológicas mostraron funciones cognitivas íntegras.

Se realizó una craneotomía frontotemporoparietal derecha para implantar electrodos intracraneales con cobertura amplia, incluyendo HG, planum temporale (PT), lóbulo temporal mesial, ínsula y corteza orbitofrontal. También se implantaron electrodos de profundidad estereotáxicos dirigidos al HG y al PT.

Durante la monitorización intracraneal se registraron cinco crisis, una de ellas inducida por una pieza de Beethoven. Todas comenzaron con puntas máximas en el HG, propagándose a PT y STG lateral, con activación de otras áreas temporales anteriores. No se observó participación de estructuras mesiales (amígdala e hipocampo).

Las crisis eran provocadas por música en general, normalmente durante los ensayos, pero no por piezas específicas.

Se realizó una resección dirigida del HG y el PT derechos, así como del lóbulo temporal lateral anterior y el polo temporal, conservando la corteza orbitofrontal, las áreas motoras elocuentes y el lóbulo temporal mesial. El paciente permaneció libre de crisis al año de seguimiento (Engel I), sin déficits neurológicos ni auditivos, conservando su habilidad musical y percepción auditiva, y manteniendo un rendimiento neuropsicológico estable.

El estudio de Tseng et al., 2018 (27) reporta tres pacientes con epilepsia musicógena. El objetivo fue investigar si los elementos lingüísticos de las canciones, como la voz humana y la letra, están relacionados con la actividad epileptógena. Para ello, se seleccionaron tres pacientes diestros (dos hombres, una mujer, de entre 35 y 55 años) con epilepsia musicógena confirmada, identificados entre 4594 pacientes de un centro especializado.

Se expuso a estos pacientes a diversos estímulos musicales durante una monitorización prolongada de vídeo-EEG, incluyendo versiones vocales e instrumentales de canciones conocidas, en varios idiomas (mandarín, taiwanés, inglés y japonés), controlando variables como el tipo de instrumento, letra, idioma, familiaridad y contenido emocional. Se observó que las crisis se desencadenaban únicamente al escuchar canciones con letra y voz, mientras que las versiones instrumentales no provocaban actividad ictal. En todos los casos, las crisis se originaban en el lóbulo temporal mesial izquierdo, propagándose en uno de ellos a regiones neocorticales. En un caso, una canción en japonés —versión de otra en mandarín— no provocó crisis al no ser reconocida por el paciente, lo que resalta la importancia de la familiaridad lingüística y emocional del estímulo. La IMR fue normal en 2 pacientes; en el otro, mostraba encefalomalacia en región temporal anterior derecha.

Los tres pacientes presentaban actividad ictal localizada con precisión mediante electrodos profundos o electrocorticografía subdural, según el caso. El procesamiento lingüístico de las letras, el uso de voces femeninas agudas y la familiaridad idiomática parecieron ser los factores críticos de provocación.

Las crisis eran provocadas exclusivamente por canciones con letra, lo que sugiere un papel relevante del procesamiento del lenguaje musical, y no solo de la melodía. No se menciona que existieran otras crisis no inducidas, lo que apoya la naturaleza reflejo de las crisis en

estos casos.

En los tres casos, la actividad epileptiforme comenzó en el lóbulo temporal mesial izquierdo, con propagación en uno de ellos a corteza lateral izquierda y frontotemporal.

No se evaluó inmunidad ni se mencionan estudios serológicos o sospecha de autoinmunidad.

El artículo publicado por Klamer et al. (2015) (28) reporta el caso de un paciente diestro de 22 años, con epilepsia focal farmacorresistente desde la infancia. Se trataba de una epilepsia musicógena, con crisis que podían desencadenarse mediante exposición a música que el propio paciente identificaba como estímulo habitual. En este caso, el género desencadenante era el rap, caracterizado por letras rítmicas, tempo rápido, patrón binario e intensidad sonora media-alta. La música utilizada para inducir las crisis fue seleccionada específicamente por el paciente. No se intentó provocar crisis con otros géneros musicales.

Se aplicaron múltiples técnicas de análisis funcional para estudiar la conectividad efectiva entre las regiones implicadas. Se usaron EEG de alta densidad (hd-EEG), magnetoencefalografía (MEG) y resonancia magnética funcional (fMRI), integradas mediante modelos causales dinámicos (DCM), para mapear el foco epiléptico y su propagación. Posteriormente, los hallazgos fueron validados mediante EEG intracraneal (iEEG). El foco se localizó en el lóbulo temporal mesial derecho, con propagación hacia regiones mesiales frontales bilaterales. La concordancia entre las distintas técnicas no invasivas y el iEEG refuerza la validez del protocolo multimodal.

La actividad ictal comenzaba en el lóbulo temporal mesial derecho, extendiéndose luego hacia regiones frontales mediales de ambos hemisferios, como se evidenció de forma convergente por hd-EEG, MEG y fMRI, y posteriormente confirmado mediante iEEG.

Las crisis eran provocadas por canciones de rap, que el paciente no refería como agradables o desagradables; no obstante, el retraso en la aparición de la crisis (152 segundos), junto con la sensación desagradable referida por el paciente y la lateralización derecha, sugieren un posible componente emocional en el estímulo.

No se evaluó inmunidad, ni se investigó la presencia de autoanticuerpos neuronales. Tampoco se valoró clínicamente la posibilidad de una etiología autoinmune.

El paciente era farmacorresistente, aunque no se detallan los tratamientos recibidos ni su evolución clínica a largo plazo. Tampoco se consideró cirugía ni se informa sobre medidas terapéuticas específicas tras el estudio.

Uno de los casos reportados más recientes es el publicado por Mohammadi-Asl et al. (2025) (29), un estudio observacional basado en el caso de una mujer de 48 años, sin antecedentes neurológicos previos, que comenzó con crisis epilépticas a los 47 años.

La paciente experimentó su última crisis al escuchar música romántica, aparentemente con alto contenido afectivo, con inicio de llanto, seguido de una sensación de calor en el brazo derecho. Típicamente duraban 45 segundos, con automatismos orales y amnesia postictal; estaba recibiendo lamotrigina.

Durante el ingreso hospitalario se realizó EEG, tomografía computarizada por emisión de fotón único combinada con tomografía computarizada (SPECT-TC) e IRM. El EEG mostró

inicio ictal en la región temporal media izquierda. El SPECT evidenció hiperperfusión en el lóbulo temporal anterior izquierdo durante la crisis, con propagación hacia la región temporal derecha y frontal izquierda.

El foco ictal fue localizado en el lóbulo temporal anterior izquierdo, con propagación posterior a temporal contralateral y frontal ipsilateral.

Ante la sospecha de una etiología autoinmune, se realizaron estudios serológicos que revelaron la presencia de anticuerpos anti-GAD65 en niveles de 57 (sin unidades especificadas). Se estableció el diagnóstico de encefalitis autoinmune asociada a estos anticuerpos. La paciente recibió tratamiento con metilprednisolona intravenosa durante cinco días, sin mejoría clínica, por lo que se inició inmunoglobulina intravenosa (IGIV) durante otros cinco días. Se obtuvo mejoría clínica y analítica, tras lo cual se añadió tratamiento de mantenimiento con azatioprina, se siguieron utilizaron fármacos antiepilépticos (lamotrigina, clobazam) y se dio de alta a la paciente.

El tipo de música desencadenante fue romántica, de carga emocional elevada, aunque no se especifican detalles sobre ritmo, estructura o letra. El componente emocional parece haber sido clave en el desencadenamiento ictal, dado el llanto previo y la identificación de la música como emocionalmente significativa por parte de la paciente.

La paciente fue diagnosticada de encefalitis autoinmune por positividad de anticuerpos anti-GAD65. No se informan resultados de otros autoanticuerpos neuronales.

Los autores señalan que la respuesta clínica a la inmunoterapia fue favorable. Entre las limitaciones del estudio destacan la falta de seguimiento clínico a largo plazo y la ausencia de pruebas neuropsicológicas estructuradas. También se desconoce si otros estímulos musicales podrían inducir crisis o si se realizaron provocaciones controladas.

En el artículo publicado en 2021 por Al-Attas et al. (30), se describe el caso de una mujer diestra de 50 años con epilepsia musicógena de larga evolución, que había comenzado a los 36 años. La paciente tenía antecedentes médicos de diabetes mellitus tipo 1 e hipotiroidismo. Las crisis se desencadenaban exclusivamente por estímulos musicales o auditivos fuertes, especialmente ciertos tonos específicos de canciones árabes tradicionales, mientras que no presentaba crisis espontáneas.

Durante el ingreso en unidad de monitorización prolongada, se registraron siete crisis focales con alteración de la conciencia al escuchar música con un tono determinado. Las crisis incluían pérdida de conciencia, automatismos orales y en la mano izquierda, con posterior generalización secundaria. El EEG ictal mostró actividad de inicio en la región temporal anterior izquierda, con actividad rítmica theta de 5–6 Hz que evolucionó en amplitud y frecuencia. La IRM fue normal y no se realizaron estudios de imagen funcional ni EEG intracraneal.

La música desencadenante era siempre del mismo estilo (árabe tradicional), con una tonalidad concreta, aunque no se analiza el contenido emocional asociado al estímulo ni se documenta si había relación subjetiva afectiva por parte de la paciente.

El foco ictal fue localizado en el lóbulo temporal anterior izquierdo, con congruencia entre la clínica y el registro ictal en el EEG.

Se confirmaron anticuerpos anti-GAD positivos en suero, aunque no se cuantificaron los títulos. El equipo tratante recomendó inmunoterapia, pero la paciente rechazó esta opción,

optando por evitar la exposición al estímulo musical. El tratamiento al alta consistía en levetiracetam, carbamazepina y lamotrigina, fármacos que llevaba recibiendo desde hacía dos años.

Jesus-Ribeiro et al. reportan en 2020 (31) un caso de EM en una mujer de 61 años, diestra, con antecedentes de síndrome de Stiff-Person (SPS) (seropositivo, diagnosticado en 2011; tenía anticuerpos anti-GAD de 800 nmol/L [normal<0.02] e IMR de columna, electromiograma estudio de conducción nerviosa y biopsia muscular normales. Respondió bien a gabapentina y diazepam), DM tipo 1 (diagnosticada en 2018, no se especifica que sea tipo 1 pero sí refieren insulinodependencia) e hipotiroidismo. La paciente comenzó a tener crisis reflejas provocadas al cantar o escuchar música coral, en misa. Según el marido, interrumpía el canto, fijaba la mirada y tenía automatismos orales y manuales que duraban unos minutos, con posterior confusión postictal de 2-3 minutos. No recordaba los episodios y presentaba algunas crisis espontáneas también.

Se ingresó en la unidad de monitorización de epilepsia, donde se le realizó un vídeo-EEG en el que se registraron 4 crisis (todas reflejas al escuchar música o cantar) con inicio en LTI, iniciadas con apnea seguida de pérdida de conciencia y automatismos. La IMR cerebral fue normal, exceptuando una mínima asimetría en los cuernos temporales, siendo de mayor tamaño el derecho. Se realizó serología para anticuerpos anti-GAD, resultando los niveles en 1280 nmol/L.

La música que desencadenaba las crisis era música coral religiosa, durante canto grupal en misa. Parece tener alto contenido emocional religioso.

El foco ictal se estableció mediante el vídeo-EEG en el lóbulo temporal izquierdo, no refiriendo otras zonas activadas o propagación interhemisférica.

La paciente tenía una enfermedad inmune ya diagnosticada, SPS, y comorbilidad con otras enfermedades autoinmunes como DM tipo I e hipotiroidismo, con títulos de anticuerpos anti-GAD elevados tanto al diagnóstico de SPS como al momento del estudio.

Se trató con levetiracetam, con mejoría, aunque todavía tenía crisis automotoras cada 2 meses aproximadamente. Al momento del diagnóstico de DM, se trató con IGIV, mejorando los síntomas de SPS, el control glucémico y la frecuencia de las crisis epilépticas se redujo, aunque no se especifica el grado exacto de mejoría ni la duración del seguimiento desde la intervención.

El artículo publicado en 2019 por Goji et al. (32) describe otro caso de EM asociada a anticuerpos anti-GAD. Se trataba de una mujer diestra, de 27 años, sin antecedentes personales de enfermedades del sistema nervioso central (SNC) ni familiares relevantes. Vida laboral irregular (trabajaba por turnos) y no poseía formación musical, aunque tenía alta afinidad por la música.

A los 23 años inició la clínica, con aura de *déjà-vu* al escuchar baladas interpretadas por su cantante favorito. Tuvo 5 episodios de aura seguidos de crisis tónico-clónicas generalizadas; posteriormente, tras iniciar tratamiento con Levetiracetam, siguió teniendo 1 o 2 veces al mes auras con sensación de *deja-vu* cuando se emocionaba escuchando baladas del mismo autor. Después, las auras se desencadenaban por frases agudas cantadas por cantantes no específicos y, 2 veces al año, tuvo crisis tónico-clónicas al emocionarse por escuchar una balada. Un año después del inicio del estudio, se diagnosticó de DM tipo 1, y, desde entonces, las auras se empiezan a producir también por sonidos de trompeta y otros

estímulos musicales, incluso raramente sin estímulos musicales, coincidiendo con un aumento muy significativo de los niveles de anti-GAD.

El EEG interictal realizado tras las primeras crisis mostró puntas en el electrodo temporal anterior derecho. La IRM cerebral fue normal en las imágenes iniciales y posteriormente en el seguimiento. No se realizó EEG ictal.

Inicialmente sus crisis eran provocadas por baladas japonesas con contenido emocional de un cantante de género masculino, el favorito de la paciente, para después comenzar a tener crisis también por frases agudas de cantantes y géneros inespecíficos; tras el diagnóstico de DM1, sonidos de trompeta y una variedad de estímulos musicales también le provocaban auras (raramente tenía crisis incluso sin música).

El foco probable se sitúa en LTD, con base en las puntas que mostró el electrodo temporal anterior derecho; no se documenta propagación ni confirmación mediante EEG ictal ni neuroimagen funcional.

Tras experimentar síntomas como náuseas, boca seca, poliuria y polidipsia, se le detectó glucosa en orina y se le hizo un análisis de sangre, con anticuerpos anti-GAD en niveles de 470.000 U/mL, y glucosa basal y hemoglobina glicosilada muy elevadas. Se le diagnosticó de DM tipo 1 positiva para anti-GAD, y se inició insulino terapia. 3 meses después, comenzaron las por otros tipos de estímulos musicales e incluso sin música.

En cuanto al tratamiento con MAC, levetiracetam fue el fármaco de elección al diagnóstico, al que se añadió carbamazepina posteriormente suspendida por trombocitopenia y, tras presentar otra crisis tónico-clónica, se añadió topiramato, que controló las crisis tónico-clónicas pero no las auras (tenía 1-2 al mes). Se le recomendó evitar todo tipo de música en casa, tiendas y restaurantes, y la paciente informó de que evita incluso cantar en karaoke (actividad que realizaba previamente). Por lo tanto, quedó establecido el tratamiento crónico con insulino terapia, levetiracetam, topiramato y evitación de estímulos musicales. No se menciona la posibilidad de inmunoterapia.

Benoit et al. (33) publican en 2021 el caso de una mujer diestra, de 30 años, sin antecedentes familiares de epilepsia, con diagnóstico de epilepsia temporal desde los 17 años, con IRM normal y farmacorresistente a tratamiento con levetiracetam y carbamazepina. Rechazaba cirugía por no querer someterse a procedimientos de estéreo-EEG.

Inicialmente presentaba entre 4 y 6 crisis al mes, con duración de entre 40 y 120 segundos y caracterizadas por sensación desagradable con posterior cese del habla, sudoración, taquicardia, enrojecimiento facial y finalmente palidez. Desde noviembre de 2017, la frecuencia aumentó a 6-11, con caídas atónicas en aproximadamente el 50% de ellas. Ocasionalmente, estas caídas eran traumáticas, pero en ocasiones el aura le permitía recostarse antes de la pérdida de conciencia. Este empeoramiento condujo a repetir el vídeo-EEG. La paciente detectaba, 10-20 segundos antes del inicio de la crisis, una sensación subjetiva desagradable que le permitía anticipar la inminencia de esta; posteriormente, fijaba la mirada y disminuía su capacidad de respuesta; después, hipotonía, palidez y pérdida de conciencia entre 30 y 45 segundos después del aviso. Unos 10 segundos después, movimientos tónicos sutiles en ambas extremidades superiores y finalmente, recuperaba la conciencia y el color normal.

Se le realizó vídeo-EEG a su admisión, empleando la música que la paciente refería le provocaba las crisis. Tuvo 4 crisis inducidas (ninguna espontánea, aunque refería clínica similar), con actividad theta rítmica en región temporal derecha. En el electrocardiograma

realizado simultáneamente, se observó bradicardia progresiva de 10-15 segundos seguida de asístole ictal de 5-8 segundos. La PET-FDG cerebral fue normal. IRM sin alteraciones significativas.

Se localizó la lateralización de la epilepsia en LTD, sin propagación interhemisférica registrada; los autores sugieren la posible afectación de la ínsula derecha, no confirmada mediante estéreo-EEG.

No se realizó estudio inmunológico ni se mencionó sospecha de clínica etiológica autoinmune.

La música más eficaz que desencadenaba crisis era una canción titulada “Olé”, de DJ Assad (artista francés de electro-hip-hop). Se probó a poner el videoclip sin sonido, patrones rítmicos de la canción, otras canciones del mismo artista... y las crisis solo se producían al escuchar la canción. La sensación desagradable previa a la crisis sugiere impacto emocional asociado.

Tras detectarse la asistolia, se decidió implantar un marcapasos monocameral y las caídas y pérdidas completas de conciencia remitieron, aunque no así las crisis automotoras. La paciente rechazó cirugía y se mantuvo el mismo tratamiento con MAC.

Otro caso que relaciona EM y autoinmunidad es el publicado en 2022 por Lewis-Smith et al. (34). Reportan el caso de una mujer de 36 años, diestra, asistente educativa como profesión. Antecedentes de hipotiroidismo, sin deterioro cognitivo ni alteraciones motoras. Deseaba embarazo en el momento del estudio.

A los 7 años tuvo una crisis tónico-clónica de inicio desconocido mientras dormía, y posteriormente presentó episodios cada vez más frecuentes de *deja-vu*, desde la adolescencia, que fueron reconocidos como tales cuando a los 26 años comenzó con crisis tónico-clónicas durante el sueño, además de automatismos orales, prolongación de los episodios de *deja-vu* y, en ocasiones, pérdida de conciencia. En la unidad de estudio, experimentaba varias crisis cognitivas focales semanales, experimentando crisis tónico-clónicas bilaterales pocas veces al año.

Se registraron 2 crisis en EEG: una a los 31 años, con foco temporal derecho posiblemente fotosensible (aunque hubo descargas en alguna prueba de fotoestimulación, la paciente niega crisis en contextos de estimulación lumínica), y otro a los 36 años, con inicio en LTI e inducida por música de Rihanna. La IMR cerebral fue normal, salvo una disposición inespecífica en hipocampo izquierdo. No hay registro de PET y la evaluación por neurología cognitiva no mostró hallazgos relevantes.

La paciente, por lo tanto, tiene una epilepsia cuyo origen puede ser temporal bilateral (evento ictal registrado derecho e izquierdo), aunque no hay evidencia de propagación interhemisférica.

En lo referente a la inmunidad, se le realizó un estudio serológico, que reveló IgG anti-GAD65 > 2000 UI/mL, además de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea >600 U/mL, anticuerpos antinucleares positivos y antiADN bicatenario de 4 UI/mL, en el límite.

Se observó que sus crisis eran reflejas a estímulos auditivos, mayormente música, típicamente música dance popular repetitiva, como la de videojuegos; otras, raramente, se desencadenaban con ruido blanco, como el secador o el tren. La misma pieza musical que previamente provocase crisis no siempre lo hacía en otras ocasiones. Pensar en música no

le provocaba crisis y eliminar el estímulo no abortaba una crisis inminente. Refieren que no había componente emocional en las crisis. Esto sugiere que se trata de estímulos sensoriales puros, no cognitivos ni emocionales.

En cuanto al tratamiento, inicialmente la paciente estaba recibiendo lamotrigina y levetiracetam, con los que tenía 2 crisis al mes; la carbamazepina le provocó un *rash*, y topiramato, pregabalina y lacosamida fueron inefectivos. Se probó prednisolona (40 mg/día) durante 6 meses, también sin eficacia. A pesar de la posible eficacia de otra estrategia terapéutica inmunomoduladora más potente, la paciente eligió iniciar cenobamato. Este fármaco lo consideraron una opción lógica por su efecto sobre el neurotransmisor GABA, típicamente alterado en casos de positividad anti-GAD65. No se aconsejó la cirugía por tener focos bilaterales y baja eficacia en contextos con positividad para anticuerpos y, además, los autores sugieren buscar siempre un segundo foco antes de indicar cirugía en pacientes con epilepsia asociada a anti-GAD65.

El artículo publicado por Falip et al. (2018) (35) revisa retrospectivamente los pacientes de la base de datos del hospital de Bellvitge, buscando casos de crisis reflejas musicógenas y de positividad para GAD65 entre 1510 pacientes con epilepsia; en el caso de los anticuerpos, buscaron la presencia de otras enfermedades autoinmunes, como DM tipo 1.

Se encontraron 3 pacientes con crisis reflejas musicales, 2 de ellos con positividad para anti-GAD; la incidencia de crisis reflejas musicales fue de 2 entre 22 pacientes (9%) con epilepsia y positividad para anticuerpos anti-GAD, con 12 de esos 22 (54,5%) con niveles serológicos superiores a 1000 KUI/L.

El primero de los casos con crisis reflejas musicógenas y anti-GAD era una mujer diestra de 69 años, con inicio de la epilepsia a los 39 años. Debut de diabetes a los 58 años, cuando reporta además antecedentes de padre y dos hermanos diabéticos.

El segundo de ellos era un varón diestro, de 39 años, que inició crisis a los 30; además, tenía hipotiroidismo asociado.

La tercera paciente era una mujer diestra, de 39 años, con epilepsia desde la infancia. Antecedentes de padre con epilepsia desde la infancia también.

La primera paciente inició con crisis tónico-clónicas nocturnas durante 1 año, cuando también empezaron a ser diurnas. Comenzaban con aura epigástrica, automatismo manual derecho y habla ictal; A pesar de los MAC, tenía una crisis al mes. En los 2 años anteriores, las crisis reflejas habían desaparecido, pero continuó con crisis espontáneas (frecuencia aproximadamente semanal), con deterioro de memoria visual pero no verbal.

El segundo paciente tenía crisis con aura epigástrica, *deja-vu* intenso, miedo y, en ocasiones, alucinaciones olfatorias. También zumbido en oídos con posterior pérdida de conciencia y automatismos oromandibulares (observados por testigos). Se diagnosticó cuando, después de un año con crisis diarias, tuvo una con generalización secundaria. Comenzó MAC.

En el caso de la tercera paciente, las crisis provocaban distorsión auditiva seguida de pérdida de conciencia y automatismos oromandibulares (observados por testigos), la mayoría cuando su madre le cantaba nanas; control casi completo con MAC y evitando las nanas.

En cuanto a las pruebas diagnósticas, a la primera paciente se le realizó IMR cerebral, EEG y EEG con privación parcial de sueño, todos normales; el vídeo-EEG registró 2 crisis precipitadas por escuchar música flamenca (tras 14 minutos), originadas en LTD. El PET-FDG reveló hipometabolismo en lóbulo temporal medial derecho. Pruebas neuropsicológicas mostraron alteraciones en memoria visual con la verbal conservada (la paciente había reportado deterioro de la memoria)

En el segundo paciente, IMR cerebral, EEG y EEG con privación de sueño fueron normales; un vídeo-EEG mostró descargas epileptiformes interictales en región temporal izquierda, sin crisis registradas; 3 años después, debutó con diabetes y se estudiaron los anticuerpos. La primera PET-FDG mostró hipometabolismo en lóbulo temporal mesial derecho, con otra realizada posteriormente revelando hipometabolismo bilateral en lóbulos temporales mediales e hipometabolismo bilateral en ínsulas. Otra IRM (3 teslas) no mostró alteraciones significativas, pero, como en la primera paciente, una evaluación neuropsicológica reveló deterioro de la memoria visual.

A la tercera paciente se le realizó IRM cerebral, que fue normal, y PET-FDG, que reveló hipometabolismo mesial temporal derecho.

Las crisis de la primera paciente, con base en los hallazgos del vídeo-EEG y la PET-FDG, se originaban en LTD; el segundo paciente mostraba datos mixtos (descargas ictales izquierdas, PET sugerente de afectación derecha), con evolución bilateral. En el caso de la tercera paciente, la PET muestra hipometabolismo temporal derecho. Los 3 casos muestran, por lo tanto, afectación temporal derecha demostrada mediante PET.

El estudio inmunológico de los pacientes reveló, en el primer y segundo caso, positividad anti-GAD en suero (654.000 y 1.117 KUI/L respectivamente), y, en el segundo caso, también en LCR (5 KUI/L) con síntesis intratecal y anticuerpos antitiroideos positivos (no se refiere medición en LCR en el primer caso); la tercera paciente tuvo la batería inmunológica negativa.

En la primera paciente, las crisis eran reflejas por música, en concreto por música flamenca con alta emocionalidad relativa a la infancia. Otros estilos musicales no provocaron crisis en el vídeo-EEG. En el segundo paciente, la mayoría de las crisis se desencadenaban al tocar la guitarra (no al escucharla), concretamente al tocar el género favorito del paciente (rock), es decir, con contenido emocional. En el tercer caso las crisis eran desencadenadas por nanas cantadas por su madre. Hay, por lo tanto, contenido emocional en los tres casos descritos.

El tratamiento y la evolución fueron distintos en cada caso. En el caso de la primera paciente, se intentó politerapia con MAC (fenitoína, valproato, topiramato, fenobarbital, zonisamida) sin éxito (crisis mensuales). No recibió inmunoterapia y las crisis reflejas casi desaparecieron durante los 2 años anteriores al estudio, persistiendo espontáneas (semanales). En el segundo caso se probó oxcarbazepina, con eficacia parcial (de crisis diarias pasó a 1-2 auras semanales y 1-2 crisis automotoras mensuales; no tuvo más crisis con generalización secundaria), además de IGIV que no generó cambios en la frecuencia de las crisis. Evolucionó hacia hipometabolismo bilateral. La tercera paciente se trató también con oxcarbazepina, en este caso con un control casi completo de las crisis; también evitaba las nanas.

En 2022, Park et al. (36) publican un caso ilustrativo de tratamiento con láser ablativo de epilepsia musicógena.

Se trataba de una mujer diestra de 37 años, con antecedentes de DM tipo 1, enfermedad de Hashimoto (hipotiroidismo autoinmune) y depresión leve. Su vida estaba altamente condicionada por la evitación de estímulos musicales (usaba dispositivos para bloquear sonidos, evitaba entornos con música...). Sus crisis empezaron a los 23 años (14 años antes del estudio)

La semiología de las crisis consistía en auras de náuseas y parestesia ascendente (de pecho a cabeza), con posterior detención conductual, incompreensión del lenguaje y automatismos

de deglución, con una duración aproximada de 45 segundos. Inicialmente inducidas por letras específicas, hasta que 4 años después del inicio de crisis, otros tipos de música comenzaron a provocarlas también, aumentando del mismo modo su frecuencia hasta varias crisis al día, incluso con intentos activos de evitación.

La paciente aportó EEG (mostró foco temporal sin lateralización clara), IRM estructural (normal), PET (hipometabolismo bitemporal, más marcado en LTI), SPECT ictal (hipoperfusión izquierda), MEG (foco en lóbulo temporal posterior izquierdo) y test de Wada (dominancia de lenguaje en hemisferio izquierdo y deficiencia en recuperación de memoria con inyección izquierda) previos, realizados en otro centro distinto al del estudio. También se realizó, debido a estos hallazgos, un EEG invasivo con 3 electrodos en cada lóbulo temporal, que localizó el inicio de las crisis en lóbulo temporal mesial izquierdo. En el nuevo centro, se le realizó estéreo-EEG, con 12 electrodos en hemisferio izquierdo: 5 crisis registradas, todas en lóbulo temporal mesial izquierdo y sin propagación inicial a cortezas neocorticales. 3 de ellas fueron inducidas por música y 2 espontáneas. Otras pruebas realizadas en el centro del estudio, previas al estéreo-EEG fueron EEG de superficie (sugestivo de inicio en LTI posterior, concordante con MEG previa), IRM estructural normal, IRMf que indicaba dominancia del lenguaje en lado izquierdo y pruebas neuropsicológicas, que mostraban déficits ligeros en recuperación de palabras pero retención de memoria adecuada.

El foco ictal se localizó en lóbulo temporal mesial izquierdo (hemisferio dominante), confirmado con el estéreo-EEG.

No se reportaron estudios inmunológicos para anticuerpos anti-GAD a pesar de los antecedentes de DM tipo 1 e hipotiroidismo autoinmune.

Al comienzo de las crisis, las crisis las desencadenaban letras específicas de canciones de The Fray, aunque posteriormente fueron provocadas por una variedad creciente de estímulos musicales. No se especifica emocionalidad en la música epileptógena, pero se puede sospechar esta por la elección musical inicial.

La paciente tenía historia previa de farmacoresistencia a numerosos MAC (fenitoína, gabapentina, lamotrigina, topiramato, tiagabina, levetiracetam, oxcarbazepina, zonisamida, pregabalina, lacosamida, primidona y clobazam). Rechazó lobectomía temporal izquierda por riesgo neurocognitivo, por lo que se le ofrecieron dos alternativas: neuroestimulación paliativa, y terapia ablativa con láser, que fue la elegida por la paciente. En el momento de la cirugía, estaba recibiendo levetiracetam y zonisamida.

Se realizó ablación mediante sonda láser colocada estereotácticamente (asistida por robot) de la amígdala inferomedial izquierda, la cabeza del hipocampo y el cuerpo anterior del mismo. Las pruebas neuropsicológicas postoperatorias (realizadas 8 meses después) revelaron un discreto deterioro en fluidez verbal, con mejora en funciones visuoespaciales, de atención dividida y de secuenciación rápida. Tras esto y una leve reducción en la dosis de levetiracetam, permaneció libre de crisis durante los 2 años posteriores al tratamiento, sin evitación de estímulos musicales.

El último estudio sobre EM incluido en esta revisión es el de Pelliccia et al. (2019) (37), que reporta el caso de una mujer diestra de 27 años con epilepsia farmacoresistente desde los 17 años, remitida al centro del estudio para evaluación prequirúrgica. Había presentado una convulsión febril simple a los 2 años, sin otros antecedentes personales o familiares de interés.

Las crisis eran focales y progresaban a tónico-clónicas bilaterales en el inicio, y, tras un período libre de crisis gracias al tratamiento con MAC, cuando la paciente tenía 22 años reaparecieron crisis focales semanales con la siguiente semiología: sensación gástrica ascendente desagradable, náuseas, taquicardia y, en ocasiones, automatismos oroalimentarios, *deja-vu*, y vómitos, asociando pérdida de conciencia en las crisis de mayor duración. La duración típica era de unos 60 segundos, y podían ser espontáneas o reflejas (habitualmente provocadas por música con carga emocional).

El EEG interictal no mostró alteraciones significativas. Se realizó vídeo-EEG, en el que se registraron crisis espontáneas y musicógenas. Tanto la actividad interictal como la ictal mostraron descargas epileptiformes en región temporal anterior derecha, con propagación secundaria a región temporocentral. Se realizó PET-FDG interictal, que reveló leve hipometabolismo en la región temporal basal y posterior derecha. La IRM cerebral estructural no mostró hallazgos significativos y la evaluación neuropsicológica mostró déficits leves en memoria visual y espacial. Se realizó un estéreo-EEG con 18 electrodos intracraneales, implantados de forma extensa en lóbulos temporal, frontal, parietal e insular derechos, incluyendo áreas emocionales y auditivas. Se reveló actividad epileptiforme interictal en amígdala e hipocampo anterior y posterior; se registraron 3 crisis, 2 de ellas inducidas al escuchar música y otra al cantarla mentalmente. Se produjeron entre 15 y 28 segundos después de escuchar la canción y 36 segundos después de pensar en ella. En todas ellas el inicio fue exclusivamente en estructuras temporomesiales derechas (amígdala e hipocampo anterior y posterior), con propagación al área del cíngulo posterior, más importante y rápida en la crisis inducida por pensar en la canción. Se indujeron otras 5 crisis típicas mediante estimulación eléctrica de baja frecuencia del hipocampo anterior, cuya clínica y resultados de EEG fueron idénticos a los de las crisis reflejas.

El foco ictal se localizó, por tanto, en el lóbulo temporal mesial derecho, sin participación de corteza neocortical ni extratemporal. Tampoco estaba implicada activamente la corteza auditiva primaria (giro de Heschl).

No se realizó estudio inmunológico en esta paciente.

La música que típicamente iniciaba las crisis era pop y melódica italiana, con letra y melodía significativas emocionalmente para la paciente (le provocaban una fuerte sensación de tristeza). Se desencadenaban tanto al escuchar la canción como al cantarlas mentalmente y las canciones desencadenantes cambiaban con el tiempo.

No se especifican los MAC que recibió la paciente, sólo que su epilepsia era farmacorresistente. Con base en los hallazgos del estéreo-EEG, se decidió realizar una resección anteromedial temporal derecha, resecaando uncus, amígdala, hipocampo completo, el polo temporal y 3 cm de la cabeza lateral. La paciente estuvo libre de crisis los 2 años posteriores a la cirugía en los que se realizó el seguimiento, y refieren reducción en su medicación para la epilepsia.

Tabla 3: Resumen de artículos sobre epilepsia musicógena

Estudio (año)	N	Edad inicio / Sexo / Lateralidad	Pruebas realizadas	Foco	Inmunidad (DM, HT, GAD, LCR)	Música (tipo/emoc./cogn.)
Pejović et al., 2020(19)	1	21 / M / D	EEG, IRM, PET, vídeo-EEG	Preqx: mesial LTD; Postqx (EM): LTI	N/E	Música pop específica; emocionalidad/cognición probable
Smith et al., 2021(20)	9 (serol . GAD)	23 (media) / 88%M, 12%H / 7D, 2Z	EEG, IRM, PET, LCR (4), vídeo-EEG	LTD (5), LTI (2), bilateral (2); mesial y neocortical	9/9 Anti-GAD65+, 4/9 DM1, 3/9 hipotiroidismo, 4/4 LCR+	Específica (pop, techno, himnos, clásica); emocionalidad N/A
Morano et al., 2021(21)	1	21 / H / A	EEG, IRM, vídeo-EEG	Temporal bilateral	Encefalitis autoinmune previa	Piezas desconocidas; cognitivo, no emocional
Desai et al., 2023(22)	1	0 (2 días vida) / M / N/A	EEG, IRM (3T), genética	Multifocal bilateral	STXBP1 (genética); N/E	Tonos musicales complejos; cognitivo
Bratu et al., 2023(23)	2	29 / M / D; 36 / M / D	EEG+ICA, IRM, PET, inmunidad	Caso1: LTD, mesial y neocortical; Caso2: LTI, neocortical	Caso2: Anti-GAD65+, DM1; Caso1: DM1	Caso1: música emocional Caso2: ritmos no emocionales
Nuara et al., 2020(24)	2	20 / M / D; 47 / M / D	hd-EEG, ICA, carbamazepina	Caso1: FT I; Caso2: FT D	N/E	Caso1: pop sin emoción Caso2: pop/inglés emocional
Di Giacomo et al., 2025(25)	1	29 / M / Z	EEG, IRM, PET, fMRI, FOE, neuropsicología, MEG	Mesial temporal bilateral	Anti-GAD65+	Pop/rap, emocionalidad no consciente
Nagahama et al., 2018(26)	1	11 / H / D	MEG, iEEG, EEG, IRM, PET	Heschl y PT D, lateral y superior	N/E	Música en general; sensorial, no emocional
Tseng et al., 2018(27)	3	35-55 / 2H, 1M / 3D	EEG, IRM, iEEG, subdural	LTI mesial (3)	N/E	Canciones con letra/voz; emocionalidad/cognición (lenguaje)

Estudio (año)	N	Edad inicio / Sexo / Lateralidad	Pruebas realizadas	Foco	Inmunidad (DM, HT, GAD, LCR)	Música (tipo/emoc./cogn.)
Klamer et al., 2015(28)	1	Infancia / H / D	hd-EEG, MEG, fMRI, iEEG	LTD mesial	N/E	Rap; probable componente emocional, cognición
Mohammadi-Asl et al., 2025(29)	1	47 / M / N/A	EEG, SPECT-TC, IRM, serología	LTI anterior, propagación D y FI	Anti-GAD65+	Romántica, emocionalidad alta
Al-Attas et al., 2021(30)	1	36 / M / D	EEG, IRM, serología	LTI anterior	Anti-GAD65+, DM1, HT	Árabe tradicional, tono específico, emocionalidad N/A
Jesus-Ribeiro et al., 2020(31)	1	N/A / M / D	EEG, IRM, serología, PET, biopsia	LTI	Anti-GAD65+, DM, HT, SPS, IGIV	Música coral religiosa, canto, emocionalidad alta
Goji et al., 2019(32)	1	23 / M / D	EEG, IRM, serología	Temporal anterior D probable	Anti-GAD65+, DM1	Baladas japonesas, alto contenido emocional
Benoit et al., 2021(33)	1	17 / M / D	Vídeo-EEG, ECG, PET, IRM	LTD	N/E	Canción específica (“Olé”, DJ Assad); emocionalidad
Lewis-Smith et al., 2022(34)	1	7 (TCE), 26 (crisis act.) / M / D	EEG, IRM, serología	Temporal bilateral (registros en LTD y LTI)	Anti-GAD65+, HT, ANA+	Música dance/videojuegos; emocionalidad ausente
Falip et al., 2018(35)	3	39 / H / D; 39 / M / D; 69 / M / D	EEG, IRM, PET, serología, LCR, neuropsicología	Todos LTD (PET), caso2 bilateral prog.	2/3 Anti-GAD65+, 1/3 DM1, 1/3 HT, caso2 LCR+	Música flamenca, tocar guitarra, nanas; todas emocionales
Park et al., 2022(36)	1	23 / M / D	EEG, IRM, PET, SPECT, MEG, estéreo-EEG, neuropsicol., fMRI, test de Wada	LTI mesial	DM1, HT, N/E GAD65 test	Letras específicas, luego variedad amplia; emocionalidad probable
Pelliccia et al., 2019(37)	1	17 / M / D	EEG, IRM, PET, estéreo-EEG, neuropsicología	LTD mesial	N/E	Pop/melódica italiana, emocionalidad muy alta, mental

Leyenda: D: Diestro/a; I: Izquierdo/a; Z: Zurdo/a; A: Ambidiestro/a; M: Mujer; H: Hombre; N/A: No aplica o no reportado; N/E: No estudiado o no evaluado; EEG: Electroencefalograma; Vídeo-EEG: Monitorización prolongada con vídeo-EEG; IRM: Imagen por resonancia magnética (MRI); fMRI: Resonancia magnética funcional; MEG: Magnetoencefalografía; SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único; PET: Tomografía por emisión de positrones; hd-EEG: EEG de alta densidad; ICA: Análisis de componentes independientes; iEEG: EEG intracraneal; FOE: Electrodo en foramen oval; MAC: Medicación antiepiléptica; DM1: Diabetes mellitus tipo 1; HT: Hipotiroidismo; GAD: Anticuerpos anti-glutamato descarboxilasa; GAD65: Anticuerpos anti-glutamato descarboxilasa 65; LCR: Líquido cefalorraquídeo; SPS: Síndrome de Stiff-person; EM: epilepsia musicógena; ANA+: Anticuerpos antinucleares positivos; Mesial: región interna (amígdala, hipocampo); LTI: lóbulo temporal izquierdo; LTD: lóbulo temporal derecho; Emocionalidad: música con carga emocional subjetiva significativa; Cognición/cognitivo: elementos lingüísticos, análisis musical, atención o procesamiento intelectual del estímulo; IGIV: inmunoglobulina intravenosa

Para el análisis cuantitativo de los datos, se incluyeron todos los casos originales reportados en los estudios incluidos en la revisión. La media de edad a la que empezaron las crisis reflejas, reportada en 31 de los 33 pacientes totales, fue de 26,16 años (rango 0-55); los otros 2 comenzaron crisis en la infancia, sin reportarse la edad. En cuanto al sexo, 26 (79%) fueron mujeres y 7 (21%) hombres. La lateralidad manual se reportó en 32 pacientes, de los cuales 28 (87,5%) eran diestros, 3 zurdos (9%) y 1 ambidiestro (3%).

El foco ictal se pudo localizar en 32 pacientes, 15 de ellos con foco en LTD (47%, 2 de ellos afectación bitemporal), 13 (41%) con foco en LTI (3 con afectación bitemporal) y 4 de ellos con foco temporal bilateral. Por lo tanto, en el 100% de los pacientes en los que se localizó, el foco tenía origen temporal.

De los 15 pacientes con foco en LTD, el estímulo desencadenante era probablemente emocional en 10 (66,6%), probablemente sensorial en 1 (6,6%) y no determinable en 4 (36,6%); en cuanto a los pacientes con origen en LTI, en 2 de ellos (15%) el estímulo era probablemente emocional, probablemente cognitivo en 6 de ellos (46%), probablemente sensorial en 2 (15%) y no determinable en 3 (23%). De los 4 pacientes con origen bitemporal, en 1 (25%) el estímulo fue probablemente sensorial, y en los otros 3 no se pudo determinar.

La IRM mostró alteraciones en 7 de los 33 pacientes (21%), y en los 26 restantes (79%) no mostró hallazgos significativos,

En lo referente a la autoinmunidad, se determinaron anticuerpos en suero anti-GAD en 20 pacientes, resultando positivos 18 (90%). De ellos, 10 tenían además DM tipo 1 (55,5%), 6 tenían hipotiroidismo (33,3%) y 3 tenían ambas comorbilidades (16,7%). Se midieron anticuerpos anti-GAD en el LCR de 5 de los pacientes, resultando en todos positivos. En cuanto a la inmunoterapia, se intentó tratamiento inmunomodulador en 9 de ellos, con reducción de las crisis >50% en 3 de ellos, reducción no especificada en un paciente, y no mejoría significativa en 5 (55,6%); no obstante, en varios de estos último no se intentaron terapias combinadas ni se escaló el tratamiento. En cuanto al sexo, solo 2 de los 18 pacientes (11,1%) fueron hombres, cifra que no resulta extraña al tener en cuenta la mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes en el sexo femenino.

Estos datos no deben ser tomados como estadísticamente significativos, en primer lugar por el bajo número de pacientes incluidos, pero también por posibles sesgos de publicación (posible mayor tendencia a publicar casos sobre EM y autoinmunidad recientemente), por diferencias en las técnicas de IRM, dificultad en la determinación del tipo de estímulo desencadenante... Aun así, pueden resultar útiles para tener una idea general de la tendencia de la enfermedad.

6.2. Musicoterapia (“efecto Mozart”)

En cuanto a la musicoterapia, aplicando los criterios de exclusión, se incluyeron finalmente 3 artículos.

Oberleiter et al. (38) publicaron en 2023 un metaanálisis multiverso realizado con el objetivo de evaluar rigurosamente la evidencia del conocido “efecto Mozart” sobre la epilepsia, abordando posibles sesgos de publicación, subpotencia estadística de los estudios y falta de transparencia y datos replicables. “En pacientes con epilepsia u otras condiciones médicas relevantes, ¿la exposición a la sonata KV448 de Mozart, en comparación con otro estímulo musical, un estímulo no musical o el silencio, mejora su sintomatología?”

Para responder a esta pregunta, se realizó una búsqueda en 6 fuentes (Scholar, PubMed, Scopus, WebofScience, OATD, ProQuest), con 1573 resultados de los que seleccionaron 64 siguiendo la metodología PRISMA. Se incluyeron artículos que midieran síntomas médicos (epilepsia, presión, dolor) con KV488 u otra música, o un estímulo no musical (un cuento por ejemplo), o silencio; estos tenían que incluir datos para calcular efectos (por ejemplo, número de descargas epileptógenas) y tamaño del efecto o suficientes datos estadísticos para calcularlos; se excluyeron estudios sin condición de control, sin medidas pre-post exposición o sin datos estadísticos para calcular el tamaño del efecto.

Una investigadora codificó dos veces los datos, resolviendo discrepancias con un segundo codificador; en caso de datos faltantes, contactaron a los autores, descartando el estudio en caso de no respuesta. Para calcular el tamaño del efecto, se usaron: *Hedges' g* (medida de la magnitud del efecto que corrige el sesgo de muestras pequeñas); modelos de efectos aleatorios; heterogeneidad con I^2 (porcentaje de variabilidad entre estudios que no es azar) y τ^2 ; análisis *leave-one-out*. Para detectar sesgos, se usaron 10 métodos, entre ellos *funnel plot*, *trim-and-fill*, *p-curve*...

Para el análisis multiverso: *specification curve* (todas las combinaciones razonables de moderadores) y GOSH (todos los subconjuntos posibles de estudios).

Ningún efecto alcanzó significación estadística, el único efecto moderado dependía de un estudio sobre dolor en prematuros que, al retirar, desaparece.

Los estudios tienen poca potencia individual, sesgos de publicación confirmados por *trim-and-fill* y *selection models*, con *p-curve* mostrando baja evidencia; GOSH *plots*: sólo los subconjuntos que incluyen el estudio-*outlier* generan efecto; el resto fluctúa en torno a cero.

Concluyen que hay poca evidencia sobre el beneficio de escuchar Mozart o cualquier otra música en epilepsia, achacando a la autoridad infundada, los estudios de baja potencia y la falta de transparencia el impulso del “mito” del efecto Mozart.

Los ensayos aleatorios controlados no respaldan un efecto Mozart específico, y los no aleatorizados sufren graves problemas de potencia y posible sesgo de publicación.

El artículo publicado en 2023 por Ding et al. (39) consistió en un estudio prospectivo de cohortes cuyo objetivo fue explorar si la sonata K.448 de Mozart tiene efecto terapéutico en la epilepsia, y en qué parámetros electroencefalográficos y clínicos se manifiesta el efecto.

Seleccionaron 147 pacientes con epilepsia, con IQ mayor a 70, de entre 13 y 68 años, sin crisis recientes ni patologías neurológicas graves. Se dividieron en 4 grupos, uno escuchó la sonata K.448 a tempo original (138 bpm), otro lento (64 bpm), otro rápido (188) y otro, como grupo control, la sinfonía n°94 de Haydn (96 bpm). Se midieron descargas interictales y parámetros EEG antes y después de la escucha.

Solo el grupo que escuchó la sonata a tempo original mostró reducción significativa de descargas interictales. Otros efectos como disminución de la conectividad funcional entre regiones frontal, parietal y temporal, con aumento dentro de la región frontal, también se dieron en este grupo, pero ninguno de estos efectos se apreció en el resto de los grupos.

Sugieren que solo el tempo original influye en el efecto terapéutico, y que genera una mejora en la atención auditiva y posiblemente disminuye la atención visual; se sugiere modulación de la red atencional en la epilepsia que podría justificar el menor número de descargas interictales, con tempos más lentos probablemente favoreciendo la divagación mental y no forzando la concentración del paciente.

Entre las limitaciones se destacan la posible heterogeneidad clínica entre grupos, evaluación indirecta de la atención, reducido tamaño muestral, ausencia de medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca o la no exploración de otros parámetros musicales.

Concluyen que el efecto terapéutico de la sonata K.448 depende del tempo original y que probablemente esté mediado por la mejora en atención auditiva, pudiendo estos hallazgos orientar diseño y optimización de musicoterapia para epilepsia.

Otro metaanálisis sobre la musicoterapia en epilepsia es el de Sesso et al. (40), publicado en 2020. Recuperaron 147 resultados, de los que incluyeron 12 en el estudio. Realizaron 9 metaanálisis para cambios en la frecuencia de crisis o descargas interictales durante y después de la exposición musical (Sonata K448, K545 y otras piezas de Mozart).

7 de los 9 metaanálisis mostraron mejoras significativas (de magnitud variable, hasta un 30-70%) en la frecuencia de crisis y/o descargas interictales tras la exposición a música de Mozart, sin observarse diferencias significativas entre la sonata K.448 y K.545, lo que cuestiona la especificidad de la primera para el “efecto Mozart”.

Destacan la heterogeneidad entre los estudios incluidos, además del bajo número de estudios y pacientes incluidos en el metaanálisis, además de incluir una proporción elevada de estudios del mismo grupo de investigación. Subrayan la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados con muestras con más homogeneidad, evaluación de efectos a largo plazo y estudios por tipo de epilepsia.

Concluyen que los resultados sugieren que la musicoterapia debe considerarse como un tratamiento complementario no farmacológico para la epilepsia, aunque es necesario precisar el potencial en distintos tipos de epilepsia y determinar los protocolos musicales más eficaces, para lo que se necesitan más estudios de mayor calidad.

6.3. Canto/tarareo ictal

Únicamente se obtuvo un artículo sobre canto o tarareo ictal, el publicado en 2020 por Rini et al. (14), un caso clínico de una mujer zurda, de 62 años, con crisis parciales complejas desde los 46 y crisis tónico-clónicas o febriles en la infancia, remitidas. Desde el inicio adulto, sus crisis tienen aura epigástrica, zumbido auditivo, automatismos orales y manuales y, en los últimos años, canto monótono o tarareo (*humming*) durante la fase ictal. Tratada con múltiples fármacos antiepilépticos sin control adecuado.

La IRM cerebral mostraba asimetría temporal, con hallazgos sutiles de alteración en el lóbulo temporal y parieto-occipital derechos en secuencia FLAIR, no concluyentes. El video-EEG no invasivo mostró punta-onda focal en región temporal izquierda (T3/T5) y,

durante las crisis, se detectó actividad rítmica 5 Hz en esa misma región, con propagación rápida a corteza frontal ipsilateral; la paciente iniciaba el tarareo y movimientos rítmicos bilaterales. El “*source* análisis” con software CURRY 9 localizaba la fuente generadora en la porción mesial anterior del lóbulo temporal izquierdo, propagándose a zonas temporales superiores y frontales.

Se implantaron tiras y grids en la corteza temporal anterolateral e inferiomedial izquierda para realizar un EEG intracraneal, confirmando la zona epileptógena en el polo temporal mesial anterior izquierdo; el tarareo se iniciaba después de que la actividad ictal inicial se propagase a corteza temporo-parietal y frontal. El análisis de altas frecuencias oscilatorias (HFO>80 Hz) confirmó la presencia de un foco primario en la zona descrita y otro secundario en la corteza temporal inferior lateral.

Se practicó lobectomía temporal anterior izquierda con resección de hipocampo, con la paciente libre de crisis tras 4 años de seguimiento.

Los autores resaltan que estos hallazgos apoyan la idea de una red distribuida (vs. un único “centro de canto”) para la conducta musical ictal, en la cual el disparador es un foco mesial, pero los automatismos aparecen al involucrarse cortezas superiores temporales y frontales. Este caso muestra la utilidad del análisis de HFO para guiar la cirugía de epilepsia en presentaciones poco comunes como los automatismos musicales. El tarareo refleja la activación progresiva de circuitos relacionados con la percepción y producción musical tras una descarga inicial en el polo mesial temporal; la resección de la zona anterior temporal mesial izquierda resultó en cesación de crisis, lo que refuerza la hipótesis de que la sintomatología musical no implica inexorablemente al hemisferio dominante del lenguaje (en este caso, al ser zurda, el hemisferio dominante del lenguaje era el derecho).

6.4. Cambios perceptivos

Por último, se obtuvieron 3 artículos sobre cambios en la percepción musical en pacientes con epilepsia.

Fernández-Cabrera et al. (15) publicaron en 2024 un estudio observacional cualitativo en 14 pacientes seleccionados por tener epilepsia y estudios musicales; el objetivo del estudio fue describir las características clínicas de pacientes con epilepsia y formación musical avanzada o músicos profesionales y valorar el modo en que la enfermedad y el tratamiento farmacológico influyen en la capacidad de percepción y desempeño musical.

Se evaluó de forma retrospectiva, mediante entrevista y cuestionario, si habían percibido cambios en la percepción musical desde el diagnóstico de epilepsia y, en los casos en los que estaba indicado cambiar de fármaco antiepiléptico, se evaluó de forma prospectiva el efecto en la percepción musical de dicho cambio. Se utilizaron grabaciones con cambios de tonalidad y modulación para evaluar la capacidad de discriminación musical.

La muestra del estudio incluyó a 14 pacientes, con una edad media aproximada de 37 años y predominio masculino (71%). La mitad de los participantes presentaba epilepsia focal del lóbulo temporal, mientras que los demás tenían epilepsia generalizada idiopática (4 casos), de origen indeterminado (2 casos) o focal frontal (1 caso). En cuanto a su formación musical, la mayoría (64,3%) contaba con estudios profesionales de conservatorio, y un 42,9% se dedicaba o se había dedicado a la música de forma profesional.

La gran mayoría de los pacientes (92,8%) consideró que la epilepsia o la medicación había alterado su percepción o entendimiento musical. De ellos, un 57,1% percibía un impacto “muy significativo” y un 35,7% lo calificaba como “poco relevante”. Solo un paciente no

refería ningún cambio, y se trataba del caso con epilepsia focal frontal.

La epilepsia del lóbulo temporal no solo fue la más común, sino también la más asociada con una afectación importante en el desempeño musical. De los ocho pacientes que referían una alteración “muy” notable, seis tenían epilepsia temporal. No se encontró, sin embargo, una relación clara entre la lateralización (hemisferio derecho o izquierdo) de la epilepsia y el deterioro musical, a diferencia de lo mostrado en la mayoría de literatura al respecto.

Antes del diagnóstico, seis pacientes (42,9%) trabajaban como músicos profesionales. Cuatro de ellos padecían epilepsia del lóbulo temporal y dos de ellos epilepsia generalizada. Todos reportaron una afectación muy importante y acabaron dejando su actividad profesional al no sentirse capaces de continuar con ella con normalidad.

En relación con los tratamientos, el 64,3% de los pacientes recibía un único medicamento anticrisis, mientras que el resto tomaba dos o más (politerapia). Todos los que estaban en politerapia indicaron una afectación musical muy marcada, lo que sugiere que, además de reflejar epilepsias más difíciles de controlar, el uso de múltiples fármacos podría agravar el deterioro cognitivo y sensorial relacionado con la música.

Finalmente, se analizó de forma prospectiva la evolución de la percepción musical en siete pacientes que cambiaron de medicación, ya fuera por ineficacia o por efectos adversos (cognitivos o no). Cinco de ellos experimentaron una mejora en su sensibilidad o capacidad musical tras el cambio, mientras que dos refirieron un empeoramiento. En los casos con mejoría, el cambio de tratamiento se había motivado principalmente por efectos adversos no cognitivos o cognitivos. En cambio, los dos pacientes que empeoraron cambiaron la medicación por ineficacia (sin mejoría de crisis) o por efectos adversos cognitivos que tampoco se resolvieron.

Usui et al. (41) reportaron en 2020 el caso clínico de una mujer japonesa, diestra, de 21 años, estudiante universitaria y pianista desde los 4 años, con oído absoluto, que se sometió a una amigdalectomía selectiva derecha para tratar la epilepsia, que había comenzado a los 9 años con crisis focales con alteración de conciencia, automatismos orales, con aura de palpitaciones previa y que a los 19 años se había vuelto farmacorresistente; se trataba de una epilepsia mesial temporal derecha, confirmada por EEG, RM y test de Wada. Para la paciente era muy importante mantener el oído absoluto y funciones neurocognitivas.

Antes de la cirugía la paciente recibía 1 g/día de carbamazepina y 15 mg/día de clobazam, que se mantuvieron 2 años después de la cirugía.

Para evaluar el efecto de la cirugía se realizaron test neuropsicológicos, como la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos, Tercera Edición (WAIS-III) y la Escala de Memoria de Wechsler Revisada (WMS-R), que mostraron puntuaciones en la media, exceptuando la memoria verbal y diferida algo por debajo de la media; en los test postoperatorios, la atención y concentración mostraron un incremento por encima de 1 desviación estándar (+27 puntos) y en la fluidez verbal una leve mejora (4 puntos); la memoria verbal, visual y diferida empeoraron ligeramente, entre 4 y 7 puntos. En cuanto al oído absoluto, se realizaron pruebas con tonos puros y de piano antes y después de la cirugía, con una leve disminución en ambos (tonos puros: 33.5-32.25, tonos de piano: 35.75-32.25), pero todavía por encima del punto de corte de oído absoluto (24.49).

Se realizaron IMRf pre y postoperatorias, con ciertas tareas para evaluar la activación cerebral; se observaron cambios significativos: antes de la cirugía, para tareas musicales se observaba activación bilateral (frontotemporal), que se vio reducida a una sola región en el giro angular izquierdo después de la cirugía. En cuanto al lenguaje, se observaba una

activación frontal izquierda para la producción de lenguaje y temporal izquierda para la comprensión, resultando en una activación más extendida que incluía la corteza insular anterior y el opérculo parietal después de la intervención.

La paciente mantuvo la capacidad musical y del lenguaje, con una reorganización funcional observable en IMRf; el giro angular izquierdo parece asumir funciones musicales tras la cirugía. Esto apoya la hipótesis de que el cerebro puede reorganizar funciones complejas como lenguaje o interpretación musical tras cirugías, especialmente si se preserva el hemisferio dominante (en este caso el izquierdo).

Este caso muestra la importancia de realizar una evaluación cuidadosa de las capacidades musicales pre y postquirúrgicas en pacientes músicos candidatos a cirugía de epilepsia.

El último artículo incluido en esta revisión es el caso clínico publicado por Hale et al. en 2018 (42), que presenta el caso de un músico profesional de 18 años con epilepsia del lóbulo temporal izquierda y un ganglioma de bajo grado. Es zurdo, instrumentalista versátil y el inicio de sus crisis fue a los 11 años, siendo focales complejas con sintomatología típica temporal (automatismos orales, desconexión y somnolencia postictal). Se detectó un ganglioma medial temporal izquierdo en RM, con confirmación electroencefalográfica de actividad epileptiforme en esa región. Tratado con carbamazepina previamente, se le sustituyó por lamotrigina y levetiracetam por afectar a su percepción del tono, sin control suficiente de las crisis.

Fue sometido a una evaluación preoperatoria, en la que se le aplicó WAIS-III (perfil con mejor rendimiento verbal que visual, puntuaciones muy superiores en comprensión verbal y organización perceptiva, memoria auditiva alta y memoria visual media), el test de Wada (dominancia del lenguaje en el hemisferio derecho, memoria contralateral adecuada, lo que permitía la cirugía del hemisferio izquierdo con bajo riesgo funcional), la Batería Montreal de Evaluación de Amusia (MBEA) (puntuación global del 91%), RM estructural (lesión compatible con ganglioglioma grado I, con leve efecto masa en amígdala e hipocampo izquierdos), IMRf auditiva con paradigma musical (secuencia específica para evitar el ruido del escáner; diseño en bloques AB (estimulación y reposo, con tareas de 15s) y 3 condiciones: escuchar una pieza instrumental elegida por el paciente, tararear mentalmente la misma pieza sin estímulo sonoro e imaginar mentalmente la música).

En cuanto a los resultados, la IRMf mostró activación bilateral de la corteza auditiva al escuchar música, predominancia izquierda (cerca del tumor, en el hemisferio no dominante) al tararear y activación de cortezas visuales bilaterales y del área de Broca al imaginar música. Se realizó resección subtumoral debido a la proximidad de zonas activadas en la IRMf, y la resección fue limitada por venas de drenaje que impedían una exéresis total segura, igualmente con el paciente quedando libre de crisis tras la intervención. La MBEA postoperatoria aumentó al 96% (75/78) y no hubo ningún déficit permanente a nivel cognitivo ni musical.

Los autores destacan que se trata del primer caso documentado con protocolo IRMf específico para funciones musicales en la evaluación prequirúrgica de la epilepsia del lóbulo temporal; la actividad diferencial observada permitió planificar una cirugía más conservadora, respetando regiones críticas para la funcionalidad musical del paciente. Se confirma también la utilidad de la MBEA para comparar el desempeño musical pre y postquirúrgico.

Se advierte, no obstante, que la validez de la IRMf como herramienta aislada es aún

limitada, con sensibilidad y especificidad variante según la metodología aplicada en cada estudio. Tampoco existe comparación directa con la técnica de referencia, la estimulación eléctrica intraoperatoria.

Los autores concluyen que el protocolo IRMf es útil para valorar de forma individualizada las redes cerebrales implicadas en el procesamiento musical de los pacientes candidatos a cirugía por epilepsia; este enfoque contribuye a la toma de decisiones quirúrgica informadas, especialmente en músicos profesionales. Se necesitan estudios adicionales para valorar su precisión y compararla con la técnica de referencia y, a largo plazo, esta técnica podría ser rutinaria en pacientes cuya función musical sea prioritario preservar.

7. Discusión

La epilepsia musicógena es una patología muy poco prevalente y de causa desconocida. Su naturaleza es compleja, y existe variabilidad entre la semiología, lateralización, tipo de estímulo musical desencadenante y respuesta al tratamiento entre los pacientes. En la revisión realizada, se obtuvieron datos que podrían ser de utilidad para comprender mejor esta enfermedad.

El foco ictal más común en esta patología parece ser el lóbulo temporal, especialmente el derecho, con un 100% de los pacientes en los que reporta el foco ictal teniendo el mismo en lóbulos temporales, (47% LTD y 41% LTI, 12,5% bitemporales). Estos resultados, si bien pertenecen a una muestra pequeña de pacientes, no distan mucho de resultados de estudios como el publicado en 2019 por García-Casares et al. (13) (45,9% LTD, 32,9% LTI y 7% bitemporales), ni de literatura anterior como el estudio de Wieser et al. (1997) (43), que mostraba lateralización derecha en el 61% de los casos y foco en lóbulo temporal en el 75% de ellos. Esto muestra una predominancia del LTD en esta patología, ligeramente mayor que en LTI pero indudablemente relacionada con el lóbulo temporal. Esta relación probablemente se deba al procesamiento musical en el cerebro, que activa ciertas regiones en pacientes con predisposición a descargas epilépticas.

La EM, incluso en los casos cuyo origen es el LTD, puede afectar a distintas áreas de este. En el estudio de Nagahama et al. (26) se reporta un caso con afectación en el giro de Heschl (HG), giro temporal superior, y planum temporale. En este caso, a diferencia de otros casos en los que se localizó el foco en la región mesial del LTD, la música no tenía contenido emocional o afectivo para el paciente. Subrayan la importancia de incluir estas regiones en la monitorización intracraneal si se sospecha de EM en ausencia de afectación mesial. Sugieren que los focos mesiales se asocian más a estímulos emocionales, mientras que las regiones como HG se asocian a estímulos rítmicos o simples. Esto va en concordancia con la alta prevalencia de EM secundaria a estímulos emocionales en LTD (10 de los 12 casos con crisis emocionales en la revisión, la mayoría con afectación mesial del LTD).

El estudio de Tseng et al. (27) aporta perspectiva sobre esto. En los 3 pacientes que describen, las crisis se originaban en el LTI; además, se probó a cambiar los idiomas de las canciones y versiones únicamente instrumentales, y se observó que solo las versiones con letra en un idioma que el paciente conociese eran capaces de generar crisis, lo que sugiere relación con el procesamiento del lenguaje que se da en el LTI (en pacientes en los que este lado sea el dominante, típicamente diestros). En la revisión que realizan de la literatura, hallan prácticamente el doble de frecuencia en la relación del lenguaje musical con la aparición de crisis en los casos de EM del LTI respecto a los del LTD. Nuara et al. (24) plantean también que la EM no se limita a estructuras auditivas, sino que se involucran redes fronto-temporales, límbicas y asociadas a la emoción y lenguaje; en su revisión, observaron que un 66% de los pacientes en los que se reportaba el dato tenían carga emocional asociada al estímulo; en los 2 casos propios que describen se observa la asociación descrita, con el

paciente cuya epileptogénesis se producía en LTI sin carga emocional pero el paciente con foco en LTD (involucrando regiones fronto-temporales en ambos casos) asociando carga emocional al estímulo. Los autores defienden, por tanto, la teoría de que los estímulos con lenguaje se procesan en LTI y los emocionales en LTD, con menor implicación de la letra en estos últimos pacientes; los casos clínicos aportados apoyan la teoría. Morano et al. (21) describen un paciente con foco en LTD mesial con crisis desencadenadas por estímulos no emocionales, siendo un paciente con formación musical y ambidiestro. Respecto a esto, existe evidencia de variabilidad en la dominancia hemisférica (44), lo que podría justificar que el estímulo fuese cognitivo (análisis de ritmo, tempo...). En la revisión de García-Casares et al. (13) también se describe, en un paciente, activación de LTD en imagen por resonancia magnética funcional (IRMf) significativamente mayor al escuchar música con contenido emocional en comparación al silencio o música emocionalmente neutra, y sugieren la posibilidad del uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) concomitante a MAC en pacientes con afectividad. Pelliccia et al. (37), por su parte, proponen que la corteza auditiva es únicamente una vía de entrada para el estímulo, mientras que la génesis ictal se produce con el procesamiento de este. No obstante, el estudio de Nagahama et al. (26) localiza la génesis en zonas auditivas, por lo que esa afirmación no es universal para todos los pacientes con EM.

En la revisión de la literatura de Nuara et al. (24), entre las IMR reportadas, un 87,5 % fueron normales. En esta revisión, los resultados fueron muy similares (79% sin hallazgos significativos), así como los de García-Casares (13) (85%). Esto refuerza la necesidad de la realización de otras pruebas, incluso invasivas, para la localización precisa del foco ictal, en ocasiones muy complicado de establecer y dificultando la posibilidad de realización de cirugía.

La posible relación entre EM e inmunidad anti-GAD es un fenómeno reportado recientemente, con 9 estudios (20,23,25,29–32,34,35) al respecto incluidos en la revisión, 8 de los cuales fueron publicados en los últimos 6 años. De los 20 pacientes en los que se reporta serología para anticuerpos anti-GAD, 18 fueron positivos; los niveles pueden variar por la técnica empleada para su determinación, pero en la mayoría fueron muy elevados. En 5 de ellos se midieron niveles de anticuerpos en LCR, todos positivos. 16 de los 18 pacientes reportados fueron mujeres, lo que sugiere una predisposición a afectar más al sexo femenino, en concordancia con la tendencia de la mayoría de las enfermedades de etiología autoinmune. Falip et al. (35) refieren 2 casos de EM entre 22 (9%) con epilepsia y positividad anti-GAD. El estudio más completo al respecto es el de Smith et al. (20), que incluye 9 pacientes con serología positiva para GAD65. No encontraron casos de EM en pacientes con encefalitis autoinmune con serología positiva para otros anticuerpos, lo que sugiere especificidad en esta relación, de la que además encuentran una frecuencia superior a la esperada. Refieren 3 casos previos en la literatura de asociación con DM tipo 1, además de los 4 que reportan con la misma relación; en esta revisión se hallaron un total de 10 pacientes (incluyendo esos 4) con DM tipo 1 y EM con GAD positivo, lo que refuerza la posibilidad de esta asociación; además, un total de 6 pacientes de los 18 tenían hipotiroidismo y 3, tanto hipotiroidismo como DM. En relación con la etiopatogenia, se propone que la reducción de GAD debido a los anticuerpos reduce la síntesis de GABA, ya que esta enzima participa en el proceso de síntesis del neurotransmisor. En el estudio de Goji et al. (32) también se discute esta relación, sugiriendo que se necesitan niveles más altos de anti-GAD para provocar síntomas neurológicos que para provocar DM.

El foco en estos pacientes es un tema controvertido, debido a la dificultad para establecerlo correctamente, por la posible evolución degenerativa (en el estudio de Goji et al. (32) se observó un aumento de las crisis en frecuencia y estímulos desencadenantes, coincidiendo con elevación en los niveles de anti-GAD y debut de DM tipo 1; Falip et al. (35) sugieren una afectación asimétrica en epilepsias GAD +, refiriendo casos de cirugía curativa; no

obstante, plantean si esa asimetría es permanente, dada la naturaleza inflamatoria de la patología) de la enfermedad, entre otros factores. En el estudio de Di Giacomo et al. (25) se propone el uso de técnicas semiinvasivas como electrodos en el foramen oval para establecer correctamente el foco, que sugieren puede ser bilateral en algunos casos como el que reportan; el estudio de Bratu et al. (23), sin embargo, propone el uso de análisis de componente independientes para la localización del foco ictal, con éxito en ese sentido en los 2 casos que reportan, técnica respaldada también por el estudio de Nuara et al. (24) en pacientes con EM.

En los 18 pacientes de esta revisión no se hallaron diferencias significativas entre foco en LTD y focos en LTI; no obstante, el foco bitemporal parece ser más frecuente en estos pacientes (22,2%) que en general en pacientes con EM (7%)(13). Esto podría deberse a la mencionada posible evolución degenerativa de la enfermedad. En el estudio de Smith et al. (20) sin embargo, refieren mayor tendencia a descargas de origen derecho, por lo que la evidencia es insuficiente por el momento para establecer conclusiones.

Se ha reportado (Jesus-Ribeiro et al.) (31) un caso de síndrome de Stiff-Person (SPS) con DM tipo 1, hipotiroidismo y anti-GAD; sugieren, igual que el resto de los artículos analizados, realizar serología anti-GAD en casos de EM y considerar inmunoterapia si existe farmacoresistencia. En cuanto a la inmunoterapia, en este paciente reportan mejoras en control glucémico, síntomas de SPS y reducción de las crisis, sin especificar el grado y seguimiento posterior; otros estudios revelan mejoría en las crisis(20,23,29) destacando en el estudio de Mohammadi-Asl et al. (29) el tratamiento de mantenimiento con azatioprina y MAC, tras inmunoglobulinas intravenosas durante 5 días; el uso previo de metilprednisolona no fue eficaz., aunque otros no refieren cambios significativos, como en el caso publicado por Lewis-Smith et al. (34), que tras 6 meses recibiendo prednisolona no se redujeron las crisis, aunque la paciente rechazó la posibilidad de terapia inmunomoduladora más potente. En este caso, a petición de la paciente, consideraron razonable el uso de cenobamato, por su efecto sobre el neurotransmisor GABA, sin mencionar datos sobre su evolución posterior.

En general, el uso de inmunoterapia no está claro (4/9 incluidos en esta revisión mostraron mejoría), aunque es posible que el retraso en su instauración desde el inicio de los síntomas disminuya su posible eficacia.

Pejovic et al. (19) describen el primer caso documentado de EM tras cirugía de epilepsia (previamente en LTD, establecida posteriormente en LTI), proponiendo la teoría de una reorganización neuronal tras una resección incompleta del foco, generando un nuevo foco ictógeno; esto subraya la importancia de determinar bien el foco en pacientes con EM, sobre todo en casos en los que se plantee la opción quirúrgica. Los mencionados electrodos en el foramen oval, y en mayor medida el análisis independiente de componentes, o modelos causales dinámicos (28), útiles además para evaluar la propagación del foco, podrían ser alternativas menos invasivas (electrodos en foramen oval) o no invasivas al EEG intracraneal.

Una opción terapéutica para pacientes con EM farmacoresistente, más allá de la inmunoterapia, podría ser la ablación por láser propuesta por Park et al. (36), con la que la paciente se mantuvo los 2 años posteriores a la intervención libre de crisis, sin necesidad de la evitación de estímulos musicales que realizaba previamente, y con reducción en la dosis de MAC. Esta opción se eligió por menor riesgo de déficits neurocognitivos que la lobectomía temporal izquierda (rechazada por la paciente). Pelliccia et al. (37) localizó el foco ictal mediante estéreo-EEG, realizando una resección anteromedial temporal derecha con idéntico resultado (libre de crisis tras 2 años de seguimiento, con reducción de MAC).

A pesar del creciente interés en la musicoterapia como opción terapéutica no farmacológica, especialmente las piezas de Mozart y más específicamente la sonata K.448, la evidencia a

favor de esta intervención es todavía limitada. Si bien dos de los tres artículos que se incluyeron en esta revisión (39,40) sugieren un posible beneficio de esta intervención, el metaanálisis de Oberleiter et al. (38), el más riguroso en su metodología de los tres, niega que se pueda afirmar la utilidad de la intervención con la evidencia disponible. En este artículo se propone que el supuesto “efecto Mozart” se sostiene por estudios con bajo tamaño muestral, diseños poco rigurosos, resultados inconsistentes y, especialmente, denuncian falta de transparencia y disponibilidad de datos originales. Los efectos observados en su metaanálisis en la reducción de crisis o actividad interictal fueron triviales o muy pequeños, sin alcanzar significación estadística de forma consistente. Esto es observable en el metaanálisis de Sesso et al. (40), que muestra una reducción de crisis o actividad ictal de entre un 30% y un 70%, pero a costa de incluir estudios muy heterogéneos y excesivos artículos del mismo grupo de investigación, además de un tamaño muestral y cantidad de estudios incluidos reducidos, limitaciones que se señalan en el estudio pero que igualmente pueden sugerir la utilidad de la intervención, sin ser hallazgos realmente sólidos. El estudio de cohortes prospectivo de Ding et al. (39) destaca la importancia del tempo (solo mostró cierta utilidad en reducción de crisis el tempo original de la sonata K.448, comparado con un ritmo más lento, más rápido y una pieza del músico Haydn), e hipotetiza sobre que la mejoría de la atención auditiva que genera en los pacientes esta pieza podría influir en la reducción de eventos epileptiformes. No obstante, no se trata de un ensayo clínico aleatorizado, por lo que, por la propia naturaleza del estudio, el tamaño muestral relativamente bajo (n=147) y la heterogeneidad entre los subgrupos en los que dividieron los pacientes, los resultados no son tampoco del todo fiables.

El único caso incluido en la revisión sobre tarareo ictal, el de Rini et al. (14) aporta evidencia relevante sobre los automatismos musicales ictales (en este caso, humming), mostrando que su aparición no depende de una única región cortical, sino de la propagación de la actividad ictal desde el lóbulo temporal mesial no dominante hacia redes frontotemporales. El análisis de oscilaciones de alta frecuencia (HFO) permitió identificar cómo la descarga se origina en la región temporal y se extiende rápidamente a áreas motoras y auditivas, apoyando la hipótesis de una red distribuida implicada en la producción musical involuntaria durante las crisis. Clínicamente, la paciente permaneció libre de crisis tras la lobectomía temporal, confirmando la localización epileptógena. Sin embargo, la principal limitación es que se trata de un único caso, por lo que la generalización de estos hallazgos requiere estudios adicionales. Aun así, el trabajo refuerza la utilidad del análisis de HFO en la planificación quirúrgica y sugiere que los automatismos musicales son una manifestación de la desinhibición de redes musicales no dominantes, más que de un área musical aislada.

Cambios en la percepción musical debidos al tratamiento con MAC, cirugía o a la propia naturaleza de la enfermedad, pueden disminuir significativamente la calidad de vida de algunos pacientes, en especial los que ejercen profesionalmente como músicos. El artículo de Fernández-Cabrera et al. (15) respalda que la epilepsia temporal puede incidir con mayor intensidad sobre la esfera musical. Ciertos fármacos antiepilépticos (especialmente los bloqueadores de canales de Na⁺) pueden alterar la cognición y percepción auditiva; en este estudio se observa que la cantidad de MAC (fármacos antiepilépticos) influye en la afectación, por un posible efecto acumulativo de fármacos. Sugieren la posibilidad de que el fenómeno esté subestimado en la población general por ausencia de formación musical. La muestra del estudio es pequeña y heterogénea, lo que limita la extrapolación de resultados; tampoco se aplicó un protocolo estandarizado para valorar la experiencia musical, más allá del uso de grabaciones y de la experiencia del investigador principal, que posee formación musical. En cuanto a los otros estudios sobre este tema, los de Usui et al. (41) y Hale et al. (42) destacan el uso de IRMf en los estudios prequirúrgicos, en ambos casos consiguiendo mantener las capacidades musicales y de lenguaje de los respectivos

pacientes, y, en el caso de Usui et al., incluso se consiguió mantener el oído absoluto tras la cirugía, con leves disminuciones en las pruebas con tonos puros y de piano pero todavía por encima del punto de corte de oído absoluto. Además, se observó en la IMRf postquirúrgica una reorganización funcional en el procesamiento musical tras la cirugía, con el giro angular izquierdo asumiendo funciones musicales.

8. Conclusiones

La epilepsia y la música tienen distintos tipos de relaciones, siendo la más estudiada de ellas la epilepsia musicógena, una patología muy poco común.

- Los resultados de esta revisión sugieren una zona epileptógena situada en la región temporal, con ligera predisposición a la lateralización derecha, que además parece estar más relacionada con el contenido emocional de los estímulos, en contraste con la probable asociación entre la lateralización izquierda y los estímulos auditivos.
- En la mayoría de los casos, el inicio de la crisis no se dio en la corteza auditiva, lo que podría significar que esta actúa como vía de entrada para el estímulo pero es en las redes de procesamiento musical y/o vocal en las que se produce la actividad paroxística. Los resultados de IMR, en la mayoría de los casos normales, sugieren una etiología no estructural para este tipo de crisis, dificultando la localización del foco ictal.
- La relación entre la epilepsia musicógena y la autoinmunidad relacionada con anticuerpos anti-GAD es cada vez mayor, con niveles de anticuerpos especialmente elevados y una posible afectación de estos en la síntesis de GABA; la eficacia de la terapia inmunológica es baja en relación con otras epilepsias de etiología inmunológica. Los anticuerpos anti-GAD también están presentes en otras enfermedades autoinmunes, especialmente DM tipo 1 y, en menor medida, hipotiroidismo autoinmune.
- Otra relación entre la epilepsia y la música es la musicoterapia o “efecto Mozart”, que consiste en emplear piezas concretas de música clásica como tratamiento adyuvante de crisis epilépticas que no responden a otras medidas terapéuticas; sin embargo la efectividad de esta asociación es baja y los estudios que la investigan tienen un bajo nivel de evidencia.
- Los automatismos musicales son un fenómeno raro en los que el paciente canta o tararea durante las crisis. Estudios de series amplias y en pacientes con registros EEG invasivos podrían ayudar a la comprensión de las redes neuronales involucradas.
- Para finalizar, ciertos pacientes con epilepsia sufren cambios en la percepción musical, que pueden ser debidos a su medicación o a cirugías con resección de áreas implicadas en esta; tanto el estudio mediante RM funcional de las regiones del pacientes implicadas en el procesamiento musical como una cirugía que preserve dichas regiones puede ayudar a mantener la percepción musical prácticamente intacta, especialmente relevante en la calidad de vida de los pacientes que son profesionales de la música.

9. Referencias

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550.
2. López González FJ, Villanueva Haba V, Falip Centelles M, Toledo Argany M, Campos Blanco D, Serratosa Fernández J, editores. Manual de práctica clínica en epilepsia: recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019. Actualizado en junio de 2023. Madrid: Sociedad Española de Neurología; 2023. ISBN: 978-84-17372-96-5.
3. Organización Mundial de la Salud. Epilepsia: un imperativo de salud pública. Resumen [Internet]. Ginebra: OMS; 2019 [citado 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/epilepsy-a-public-health-imperative>.
4. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296–303. doi: 10.1212/WNL.0000000000003509. Errata en: *Neurology*. 2017;89(6):642.
5. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019;393(10172):689-701. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32596-0.
6. Devinsky O, Vezzani A, Najjar S, De Lanerolle NC, Rogawski MA. Glia and epilepsy: excitability and inflammation. *Trends Neurosci*. 2013;36(3):174-84. doi: 10.1016/j.tins.2012.11.008.
7. Beniczky S, Trinka E, Wirrell E, Abdulla F, Al Baradie R, Alonso Vanegas M, Auvin S, Singh MB, Blumenfeld H, Bogacz Fressola A, Caraballo R, Carreno M, Cendes F, Charway A, Cook M, Craiu D, Ezeala-Adikaibe B, Frauscher B, French J, Gule MV, Higurashi N, Ikeda A, Jansen FE, Jobst B, Kahane P, Kishk N, Khoo CS, Vinayan KP, Lagae L, Lim KS, Lizcano A, McGonigal A, Perez-Gosiengfiao KT, Ryvlin P, Specchio N, Sperling MR, Stefan H, Tatum W, Tripathi M, Yacubian EM, Wiebe S, Wilmschurst J, Zhou D, Cross JH. Updated classification of epileptic seizures: Position paper of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2025. doi: 10.1111/epi.18338.
8. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709.
9. Beniczky S, Tatum WO, Blumenfeld H, Stefan H, Mani J, Maillard L, Fahoum F, Vinayan KP, Mayor LC, Vlachou M, Seeck M, Ryvlin P, Kahane P. Seizure semiology: ILAE glossary of terms and their significance. *Epileptic Disord*. 2022;24(3):447-495. English. doi: 10.1684/epd.2022.1430. Errata en: *Epileptic Disord*. 2024 Aug;26(4):561-565. doi: 10.1002/epd2.20248.
10. Correction to "Seizure semiology: ILAE glossary of terms and their significance". *Epileptic Disord*. 2024;26(4):561-565. doi: 10.1002/epd2.20248. Epub 2024 Jun 1. Errata para: *Epileptic Disord*. 2022;24(3):447-495. doi: 10.1684/epd.2022.1430.
11. Wolf P. Reflex epileptic mechanisms in humans: Lessons about natural ictogenesis. *Epilepsy Behav*. 2017 Jun;71(Pt B):118-123. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.01.009.
12. Maguire MJ. Music and epilepsy: a critical review. *Epilepsia*. 2012;53(6):947-61. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03523.x.
13. García-Casares N, García-Arnés JA, Gallego-Bazán Y. Conocimiento actual de la

- epilepsia musicógena: revisión de la literatura científica. *Rev Neurol.* 2019;69:293–300. doi: 10.33588/rn.6907.2019229.
14. Rini J, Ochoa J. Mapping musical automatism: Further insights from epileptic high-frequency oscillation analysis. *Neurol Clin Neurosci.* 2020;8(4):177-182. doi: 10.1111/ncn3.12375.
 15. Fernández-Cabrera A, Santamaría- Montero P, García-de Soto J, Ortegón-Aguilar E, Pego-Reigosa R, López-González FJ, et al. Epilepsia y percepción musical. Una visión a través de 14 pacientes. *Rev Neurol* 2024; 79: 107-13. doi: 10.33588/rn.7904.2024175.
 16. Zatorre RJ, Belin P, Penhune VB. Structure and function of auditory cortex: music and speech. *Trends Cogn Sci.* 2002;6(1):37-46. doi: 10.1016/s1364-6613(00)01816-7.
 17. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010;51(6):1069-77. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
 18. Yepes-Nuñez JJ, Urrútia G, Romero-García M, Alonso-Fernández S. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol [Internet].* 2021;74(9):790–9. [citado 2025]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893221002748>.
 19. Pejović AT, Vojvodić N, Djukić T, Kovačević M, Ristić AJ, Bašćarević V, Sokić D. New-onset musicogenic epilepsy after temporal lobe epilepsy surgery. *Epileptic Disord.* 2020;22(2):202-206. doi: 10.1684/epd.2020.1144.
 20. Smith KM, Zalewski NL, Budhram A, Britton JW, So E, Cascino GD, Ritaccio AL, McKeon A, Pittock SJ, Dubey D. Musicogenic epilepsy: Expanding the spectrum of glutamic acid decarboxylase 65 neurological autoimmunity. *Epilepsia.* 2021;62(5):e76-e81. doi: 10.1111/epi.16888.
 21. Morano A, Orlando B, Fanella M, Cerulli Irelli E, Colonnese C, Quarato P, Giallonardo AT, Di Bonaventura C. Musicogenic epilepsy in paraneoplastic limbic encephalitis: a video-EEG case report. *Epileptic Disord.* 2021;23(5):754-759. doi: 10.1684/epd.2021.1322.
 22. Desai NN, Guerrero C, Mesaros M, Schmitt SE, Campbell Z. Musicogenic seizures-STXBP1 encephalopathy with reflex seizures. *Epileptic Disord.* 2023;25(6):886-889. doi: 10.1002/epd2.20157.
 23. Bratu IF, Nica AE, Oane I, Daneasa A, Stoica S, Barborica A, Mindruta I. Musicogenic seizures in temporal lobe epilepsy: Case reports based on ictal source localization analysis. *Front Neurol.* 2023;14:1072075. doi: 10.3389/fneur.2023.1072075.
 24. Nuara A, Mirandola L, Fabbri-Destro M, Giovannini G, Vecchiato G, Vaudano AE, Tassinari CA, Avanzini P, Meletti S. Spatio-temporal dynamics of interictal activity in musicogenic epilepsy: Two case reports and a systematic review of the literature. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(10):2393-2401. doi: 10.1016/j.clinph.2020.06.028.
 25. Di Giacomo R, Maccanti G, Gnatkovsky V, Vatti G, Parente A, Dominese A, Sebastiano DR, Doniselli FM, Andretta F, Stabile A, Deleo F, Pastori C, Battaglia G, Duran D, Didato G, Del Sole A, Rizzi M, de Curtis M. Anti-GAD65 musicogenic epilepsy: Bilateral and independent mesial temporal seizures revealed by foramen ovale electrodes. *Epilepsia Open.* 2025;10(2):609-614. doi: 10.1002/epi4.13132.
 26. Nagahama Y, Kovach CK, Ciliberto M, Joshi C, Rhone AE, Vesole A, Gander PE, Nourski KV, Oya H, Howard MA, Kawasaki H, Dlouhy BJ. Localization of musicogenic epilepsy to Heschl's gyrus and superior temporal plane: case report. *J Neurosurg.* 2018;129(1):157-164. doi: 10.3171/2017.3.JNS162559.
 27. Tseng WJ, Lim SN, Chen LA, Jou SB, Hsieh HY, Cheng MY, Chang CW, Li HT, Chiang HI, Wu T. Correlation of vocals and lyrics with left temporal musicogenic epilepsy. *Ann N Y Acad Sci.* 2018. doi: 10.1111/nyas.13594.

28. Klamer S, Rona S, Elshahabi A, Lerche H, Braun C, Honegger J, Erb M, Focke NK. Multimodal effective connectivity analysis reveals seizure focus and propagation in musicogenic epilepsy. *Neuroimage*. 2015;113:70-7. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.03.027.
29. Mohammadi-Asl A, Bahadori AR, Sabzgolini I, Davari A, Razmafrooz M, Tafakhori A, Sheikhsavan M, Ranji S. Autoimmune Encephalitis and Musicogenic Epilepsy: A Case of GAD65 Antibody-Associated Seizure. *Clin Case Rep*. 2025;13(5):e70444. doi: 10.1002/ccr3.70444.
30. Al-Attas AA, Al Anazi RF, Swailem SK. Musicogenic reflex seizure with positive antiglutamic decarboxylase antibody: A case report. *Epilepsia Open*. 2021;6(3):607-610. doi: 10.1002/epi4.12518.
31. Jesus-Ribeiro J, Bozorgi A, Alkhalidi M, Shaqfeh M, Fernandez-Baca Vaca G, Katirji B. Autoimmune musicogenic epilepsy associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies and Stiff-person syndrome. *Clin Case Rep*. 2019;8(1):61-64. doi: 10.1002/ccr3.2538.
32. Goji H, Kato E, Tadokoro Y, Oshima T, Kanemoto K. A case of musicogenic epilepsy with high level of anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *Epilepsy Seizure*. 2019;11:15–9. doi: 10.3805/eands.11.15.
33. Benoit J, Martin F, Thomas P. Musicogenic epilepsy with ictal asystole: a video-EEG case report. *Epileptic Disord*. 2021;23(4):649-654. doi: 10.1684/epd.2021.1306.
34. Lewis-Smith D, Jaiser SR, Thomas RH. Autoimmune musicogenic bilateral temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord*. 2022;24(5):961-964. English. doi: 10.1684/epd.2022.1449.
35. Falip M, Rodriguez-Bel L, Castañer S, Miro J, Jaraba S, Mora J, Bas J, Carreño M. Musicogenic reflex seizures in epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Acta Neurol Scand*. 2018;137(2):272-276. doi: 10.1111/ane.12799.
36. Park C, Sinha SR, Southwell DG. Laser ablative treatment of musicogenic epilepsy arising from dominant mesial temporal lobe: illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons*. 2022;3(23):CASE2295. doi: 10.3171/CASE2295.
37. Pelliccia V, Villani F, Gozzo F, Gnatkovsky V, Cardinale F, Tassi L. Musicogenic epilepsy: A Stereo-electroencephalography study. *Cortex*. 2019;120:582-587. doi: 10.1016/j.cortex.2019.02.005.
38. Oberleiter S, Pietschnig J. Unfounded authority, underpowered studies, and non-transparent reporting perpetuate the Mozart effect myth: a multiverse meta-analysis. *Sci Rep*. 2023 Mar 6;13(1):3175. doi: 10.1038/s41598-023-30206-w.
39. Ding R, Tang H, Liu Y, Yin Y, Yan B, Jiang Y, et al. Therapeutic effect of tempo in Mozart's "Sonata for two pianos" (K. 448) in patients with epilepsy: An electroencephalographic study. *Epilepsy and Behavior*. 2023;145. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109323.
40. Sesso G, Sicca F. Safe and sound: Meta-analyzing the Mozart effect on epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2020;131(7):1610-1620. doi: 10.1016/j.clinph.2020.03.039.
41. Usui K, Shinozaki J, Usui N, Terada K, Matsuda K, Kondo A, Tottori T, Nagamine T, Inoue Y. Retained absolute pitch after selective amygdalohippocampectomy. *Epilepsy Behav Rep*. 2020;14:100378. doi: 10.1016/j.ebr.2020.100378.
42. Hale MD, Zaman A, Morrall MCHJ, Chumas P, Maguire MJ. A Novel Functional Magnetic Resonance Imaging Paradigm for the Preoperative Assessment of Auditory Perception in a Musician Undergoing Temporal Lobe Surgery. *World Neurosurg*. 2018;111:63-67. doi: 10.1016/j.wneu.2017.12.018.
43. Wieser HG, Hungerbühler H, Siegel AM, Buck A. Musicogenic epilepsy: review of the literature and case report with ictal single photon emission computed tomography. *Epilepsia*. 1997;38(2):200-7. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01098.x.
44. Prentice F, Chehabeddine L, Eriksson MH, Murphy J, Sepeta LN, Gaillard WD, Berl MM, Liégeois F, Baldeweg T. Predictors of atypical language lateralization in focal epilepsy: A mega-analysis of fMRI evidence. *Epilepsia*. 2025. doi:

