



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Carga asistencial, mortalidad y coste de la epilepsia desde
su diagnóstico en pacientes adultos.
Factores asociados tras un seguimiento a largo plazo.

Tesis Doctoral

Doctorando

Manuel Quintana Luque

Directores de tesis

Manuel Toledo Argany

José Alvarez Sabín

Tutor

Estevo Santamarina Pérez

Programa de doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

2022

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor Estevo Santamarina y mis directores de tesis Manuel Toledo y José Álvarez Sabín. No sólo han sido un gran apoyo en la elaboración de esta tesis, sino que sobretodo han sido grandes compañeros durante los 20 años que llevo trabajando en el hospital. Debo agradecer a Pepe su confianza depositada desde el primer momento, apostando por mi en una Unidad Neurovascular en pleno crecimiento, para seguidamente acompañarlo durante su jefatura en el Servicio de Neurología, donde hemos arraigado una gran amistad. A Manu y Estevo les agradezco mucho que hayan confiado en mí, apostando siempre por una investigación de calidad en una Unidad de Epilepsia que sigue en pleno crecimiento. Nos une una gran amistad, y espero seguir creciendo con ellos tanto en el ámbito laboral como personal.

A Gonzalo Mazuela, uno de los culpables de que iniciara esta tesis doctoral. Con él tengo una gran amistad, habiendo compartido trabajo y "gastronomía" a partes iguales. A Javier Sánchez tengo que agradecerle mucho su gran ayuda en esta tesis, tanto en el diseño de la base de datos, como en la recolección de tantos datos de cada uno de los pacientes que constituye este estudio. Muchas horas de trabajo compartidas que han dado su fruto. Un gran compañero y amigo, aunque no llegamos a compartir del todo los mismos gustos futbolísticos.

Agradecer toda la ayuda que me ha proporcionado el resto de la Unidad de Epilepsia, en especial a Elena Fonseca y Laura Abreira, por todo el tiempo compartido y el gran apoyo recibido, y al doctor Xavier Salas Puig, con el que he tenido la suerte de coincidir en la Unidad y del cual he podido aprender mucho de esta patología.

Al resto del Servicio de Neurología. Son muchos compañeros que he tenido el placer de conocer y con los que he compartido muchas experiencias.

A Olga, una gran compañera y amiga de la cual me he sentido muy bien acompañado durante toda esta etapa.

A Silvia, otra gran amiga con la que he compartido muy buenos momentos, mostrándome siempre todo su apoyo y siempre dispuesta a ayudar en todo.

A Gemma, con la que tengo una gran amistad y con la cual comparto grandes recuerdos de su época por el hospital.

A Álex, con el que espero seguir compartiendo tiempo, tanto dentro, como fuera del hospital, y seguir disfrutando de esas grandes aventuras de montaña.

A todos mis amigos. Son muchos amigos que debería agradecer, pero ante todo al Grupo Esto Es Vida, con los cuales he podido compartir multitud de buenas experiencias juntos. Siempre recibiendo un gran apoyo por su parte. Son mucho más que una amistad.

Y como no, a mi familia. Tengo la suerte de tener una gran familia que siempre me apoya cuando lo necesito y de la cual me siento muy orgulloso.

Y agradecer por encima de todo a aquellos de los cuales recibo un mayor apoyo y le dan sentido a todo lo que hago: mis padres, mi mujer y mis hijas.

ACRÓNIMOS Y ABREVIACIONES

B: Coeficiente de regresión lineal

DE: Desviación Estándar

DDD: Dosis Diaria Definida

DOGC: Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya

EEG: Electroencefalograma

EMG: Electromiografía

FAE: Fármaco anti-epiléptico

FEEN: Fundación Española de Enfermedades Neurológicas

HR: Hazard Ratio

IC: Intervalo de confianza

IDESCAT: Institut d'Estadística de Catalunya

ILAE: Liga Internacional Contra la Epilepsia

mRS: escala de Rankin modificada

OMS: Organización Mundial de la Salud

PET: Tomografía de Emisión de Positrones

R: Coeficiente de correlación de Spearman

REDCap: Research Electronic Data Capture

RIC: Rango intercuartil

RM: Resonancia Magnética

SNS: Sistema Nacional de Salud

TC: Tomografía Computarizada

TME: Tasa de Mortalidad Estandarizada

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

V-EEG: Video-Electroencefalograma

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características clínicas basales de los pacientes con epilepsia incluidos en el estudio

Tabla 2. Tasa de mortalidad estandarizada (TME) para pacientes con epilepsia estratificando por edad y sexo

Tabla 3 Tasa de mortalidad estandarizada (TME) estratificada por características de la epilepsia

Tabla 4. Tasas de mortalidad según las diferentes características de los pacientes

Tabla 5 Visitas en consultas externas, ingresos hospitalarios, y pruebas

Tabla 6. Coste diario por FAE

Tabla 7. Costes directos de la epilepsia para los 110 pacientes diagnosticados en 2012

Tabla 8. Costes según las características de los pacientes

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Clasificación de la epilepsia según la ILAE 2017² adaptada al español
- Figura 2. Incidencia de la epilepsia según grupos de edad y sexo (*Maloney EM y cols¹⁰*)
- Figura 3. Área de referencia del Hospital Vall d'Hebron.
- Figura 4. Incidencia de la epilepsia por grupos de edad y sexo
- Figura 5. Diagrama de flujo ilustrando el proceso de selección de los pacientes
- Figura 6. Distribución de la edad de los pacientes con recién diagnóstico de epilepsia
- Figura 7. Tasa de Mortalidad Estandarizada (TME) por grupos de edad y sexo. NV: no valorable.
- Figura 8. Riesgo de fallecer en pacientes con epilepsia comparado con la población general según el tiempo transcurrido desde el diagnóstico
- Figura 9. Curva de supervivencia para adultos con un recién diagnóstico de epilepsia
- Figura 10. Curva de supervivencia para adultos con un recién diagnóstico de epilepsia, por subgrupos de edad
- Figura 11. Curva de supervivencia para adultos con un recién diagnóstico de epilepsia según su causa (tumoral versus otras etiologías)
- Figura 12. Curva de supervivencia para adultos con un recién diagnóstico de epilepsia según el tipo de crisis (generalizadas versus otro tipo de crisis)
- Figura 13. Fármacos antiepilépticos utilizados durante el seguimiento. Cada barra muestra la proporción de pacientes tratados con cada FAE
- Figura 14. Distribución de los costes directos durante el primer año desde el diagnóstico de la epilepsia
- Figura 15. Distribución del coste directo anual de los pacientes con epilepsia
- Figura 16. Coste medio por paciente según cada componente analizada. FAEs: Fármacos antiepilépticos.
- Figura 17. Distribución de costes según cada componente analizada. FAEs: Fármacos antiepilépticos.

Figura 18. Costes según la respuesta a FAEs de los pacientes a los 6 meses. La respuesta ($\geq 50\%$ de la reducción en la frecuencia de crisis) estuvo asociada de forma significativa con un coste anual más elevado.

Figura 19. Costes según la fármacorresistencia del paciente con epilepsia

Figura 20. Costes en el primer año según el tipo de epilepsia del paciente y las comorbilidades previas

Figura 21. Coste anual según el tipo de epilepsia del paciente y la respuesta al tratamiento en los primeros 6 meses desde el diagnóstico

ÍNDICE

<i>RESUMEN</i>	10
<i>ABSTRACT</i>	12
<i>1. Introducción</i>	14
1.1. Definición de epilepsia.....	15
1.2. Clasificación de la epilepsia.....	15
1.3. Prevalencia de la epilepsia.....	17
1.4. Incidencia de la epilepsia	17
1.5. Mortalidad de la epilepsia	18
1.6. Impacto social y económico de la epilepsia	19
<i>2. Hipótesis</i>	20
2. Hipótesis	21
<i>3. Objetivos</i>	22
3.1. Objetivo principal	23
3.2. Objetivos secundarios.....	23
<i>4. Métodos</i>	24
4.1. Diseño del estudio	25
4.2. Recogida de datos y variables del estudio	25
4.3. Análisis de datos.....	26
4.3.1. Incidencia y mortalidad: obtención de tasas y metodología estadística	26
4.3.2. Costes directos: cálculo de costes y metodología estadística	27
<i>5. Resultados</i>	29
5.1. Incidencia de la epilepsia	30
5.2. Selección y descripción de la muestra	31
5.3. Mortalidad de la epilepsia en comparación con la población general.....	34

5.4. Mortalidad de la epilepsia y factores asociados	38
5.5. Recursos hospitalarios y fármacos utilizados durante el seguimiento.....	42
5.6. Análisis de costes directos de la epilepsia	44
6. <i>Discusión</i>.....	52
6.1. Incidencia y mortalidad.....	53
6.2. Carga económica de la epilepsia	55
7. <i>Conclusiones</i>	57
8. <i>Líneas de futuro</i>	59
9. <i>Bibliografía</i>	61
10. <i>Anexos</i>.....	69

RESUMEN

Introducción

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes, con una incidencia anual a nivel mundial de 61.4 casos por cada 100.000 habitantes, aunque esta puede variar de forma sustancial dependiendo de la zona y el nivel sociocultural y económico de cada país. Es una enfermedad crónica e incapacitante que afecta a personas de todas las edades y que requiere de tratamiento a largo plazo, por lo que comporta un importante gasto sanitario. Además, los pacientes con epilepsia tienen una tasa de mortalidad tres veces superior a la de la población general. Aún siendo una enfermedad frecuente, la incidencia y la mortalidad desde su diagnóstico han sido poco estudiadas en nuestro país. También son pocas las evaluaciones económicas realizadas, las cuales son necesarias para determinar la carga económica real de la epilepsia, lo que permitirá adoptar las estrategias necesarias para reducir los costes asociados a la misma.

Objetivos

Los objetivos de este trabajo fueron determinar la incidencia y mortalidad de la epilepsia en el área de influencia del Hospital Vall d'Hebron, comparar sus tasas de mortalidad y compararla con la esperada en la población general, identificar los predictores de mortalidad, determinar la carga económica e identificar las características asociadas a un mayor coste directo hospitalario.

Material y métodos

Se incluyeron pacientes mayores de 16 años con diagnóstico reciente de epilepsia visitados en 2012 en el Hospital Vall d'Hebron. Recogimos todos los datos clínicos y sociodemográficos, así como el uso de recursos sanitarios desde el diagnóstico hasta el fin del seguimiento (2019). Se determinó la incidencia de la epilepsia en la zona de influencia del hospital, se calcularon las tasas de mortalidad y se estimaron los costes directos. Se realizaron modelos de regresión múltiple para establecer factores predictores de mortalidad y explorar características asociadas a un mayor coste.

Resultados

La incidencia anual de la epilepsia fue de 37,7 casos por 100.000 habitantes. Se estudiaron 110 pacientes con epilepsia de diagnóstico reciente en 2012, el 53,6% hombres y con una edad media de 52,6 años. Entre ellos 89 (80,9%) presentaron epilepsia focal y 45 (40,9%) tenían causa desconocida. La mediana de seguimiento fue de 5,3 años, falleciendo un total de 19 pacientes. La mortalidad fue casi 4 veces mayor que la esperada en la

población general, siendo más evidente en pacientes diagnosticados entre los 40 y los 59 años. Las tasas de mortalidad fueron del 5,5%, 12% y 16,8% en el primer, segundo y tercer año respectivamente, manteniéndose prácticamente estable hasta el final del seguimiento. Los predictores independientes de mortalidad fueron la edad ($p=0,001$), la causa tumoral ($p=0,003$) y la presencia de crisis generalizadas ($p=0,020$).

El coste directo medio durante el primer año desde el inicio de la epilepsia fue de 3816,06 €, del que el 49,7% fue por ingreso hospitalario. El coste anual medio por paciente fue de 2584,17€, del cual el 51,4% fue debido al uso de fármacos antiepilépticos. La epilepsia focal y la peor respuesta al tratamiento en los primeros 6 meses fueron predictores independientes de un mayor coste anual, mientras que la epilepsia focal y las comorbilidades previas fueron predictores de un mayor coste en el primer año.

Conclusiones

Hay una alta incidencia de la epilepsia entre la población adulta del área de influencia del Hospital Vall d'Hebron, con una tasa de mortalidad que cuadriplica la esperada en la población general. La edad, las crisis generalizadas y la causa tumoral se asocian de forma independiente a una mayor mortalidad.

El coste directo de la epilepsia de diagnóstico reciente en adultos es de 2584€ por paciente/año, principalmente debido al uso de fármacos antiepilépticos. La epilepsia focal, las comorbilidades previas y la peor respuesta precoz al tratamiento son predictores de mayor coste.

Palabras clave: epilepsia, crisis epiléptica, incidencia, mortalidad, carga hospitalaria, impacto económico, coste directo

ABSTRACT

Introduction

Epilepsy is one of the most common neurological diseases worldwide, with an estimated global incidence of 61.4 cases per 100,000 inhabitants a year, although rates can differ widely depending on the area and the socio-cultural and economic level of each country. Epilepsy is a chronic disabling disease that affects people of all ages and often requires long-term treatment, resulting in significant healthcare costs. Moreover, patients with epilepsy have a mortality rate nearly three times higher than the general population. Although epilepsy affects a large part of the population, few studies have analyzed the incidence and mortality in our country. There are also few economic evaluations carried out. They are necessary to determine the hospital burden of epilepsy and guide the implementation of strategies to reduce associated costs.

Objectives

The aims of this study were to estimate the incidence and mortality of epilepsy in adults in the area served by our hospital, compare mortality rates with expected rates for the general population in the area, study predictors of an increased risk of mortality, determine the hospital burden and identify characteristics associated with higher direct medical cost.

Material & Methods

Patients with newly diagnosed epilepsy at the outpatient epilepsy unit of a tertiary hospital in Spain in 2012 were included. Sociodemographic and clinical data and use of health resources were collected retrospectively from electronic medical records from the time of diagnosis to the end of follow-up (2019). We analyzed the incidence of epilepsy in our catchment area, studied mortality rates, explored factors predictive of shorter survival and estimated direct costs. Multiple regression models were built to establish factors predictive of shorter survival and explore predictors of higher costs.

Results

The annual incidence of epilepsy among adults was 37.7 cases/100,000 inhabitants. We studied 110 patients with newly diagnosed epilepsy in 2012. Mean age was 52.6 years and 53.6% were men. Eighty-nine patients (80.9%) had focal epilepsy and 45 (40.9%) had an unknown cause. Nineteen patients died over a median follow-up of 5.3 years. Mortality was almost four times higher than expected in general population, particularly

increased in patients aged 40 to 59 years. Mortality rates were 5.5%, 12% and 16.8% in the first, second and third year, and then it remained steady up to the end of follow-up. Independent predictors of mortality were age ($p=0.001$), tumor-related epilepsy ($p=0.003$) and generalized seizures ($p=0.020$).

The mean direct cost during the first year of epilepsy diagnosis was €3816.06, 49.7% of which due to hospital admissions. The mean annual cost per patient was €2584.17, 51.4% derived from the cost of antiseizure medications. Focal epilepsy and poor response within the first 6 months of treatment predicted higher annual costs, while focal epilepsy and pre-existing comorbidities predicted higher costs in the first year.

Conclusions

There is a high incidence of epilepsy among adults in our geographic area, with a mortality rate four times higher than expected for the general population. Age, generalized seizures, and tumor-related epilepsy are independently associated with a higher risk of death.

The direct cost of newly diagnosed epilepsy in adults in our area is €2584 per patient/year. Antiseizure medication use is the main cost driver. Focal epilepsy, comorbidities, and poor response to treatment are independent predictors of higher costs.

Key words: epilepsy, seizure, incidence, mortality, hospital burden, economic impact, direct cost

1. Introducción

1. Introducción

1.1. Definición de epilepsia

Según la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE)¹, 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. Más concretamente, para realizar el diagnóstico de epilepsia debería producirse cualquiera de los siguientes supuestos: la presencia de al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con más de 24 horas de separación o la presencia de 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.

1.2. Clasificación de la epilepsia

Hay 4 tipos de epilepsia según la clasificación más reciente de la ILAE publicada en 2017² (figura 1):

- Epilepsias focales: se producen crisis localizadas en un foco o multifocales que afectan a un solo hemisferio. Incluirían crisis focales con y sin alteración de conciencia, motoras y no motoras, y crisis focales con evolución a tónico-clónica bilateral.
- Epilepsias Generalizadas: se producen crisis que afectan a ambos hemisferios. Incluirían ausencias, crisis mioclónicas, tónicas, atónicas y tónico-clónicas.
- Epilepsias Focales y Generalizadas: con crisis de ambos tipos. Un ejemplo de ello, serían pacientes con síndrome de Dravet y síndrome de Lennox-Gastaut.
- Epilepsia de tipo desconocido: cuando el clínico es incapaz de determinar si la epilepsia es de tipo focal o generalizado porque no hay suficiente información que lo confirme.

Las diferentes causas que pueden provocar la epilepsia se pueden clasificar según las diferentes etiologías (figura 1):

- Estructural: la epilepsia aparece como causa de una lesión identificada en el cerebro, como podría ser un ictus, un tumor, traumatismo craneoencefálico, etc.

- Genética: la epilepsia es producida por malformaciones o alteraciones genéticas.
- Infecciosa: epilepsia debida a infecciones cerebrales como la meningitis o la encefalitis.
- Metabólica: la epilepsia aparece como causa de alguna alteración metabólica
- Autoinmune: resultado directo de un trastorno inmunitario en el que las crisis son uno de los principales síntomas del trastorno.
- Desconocida: no se conoce la causa de la epilepsia después de realizar un estudio completo.

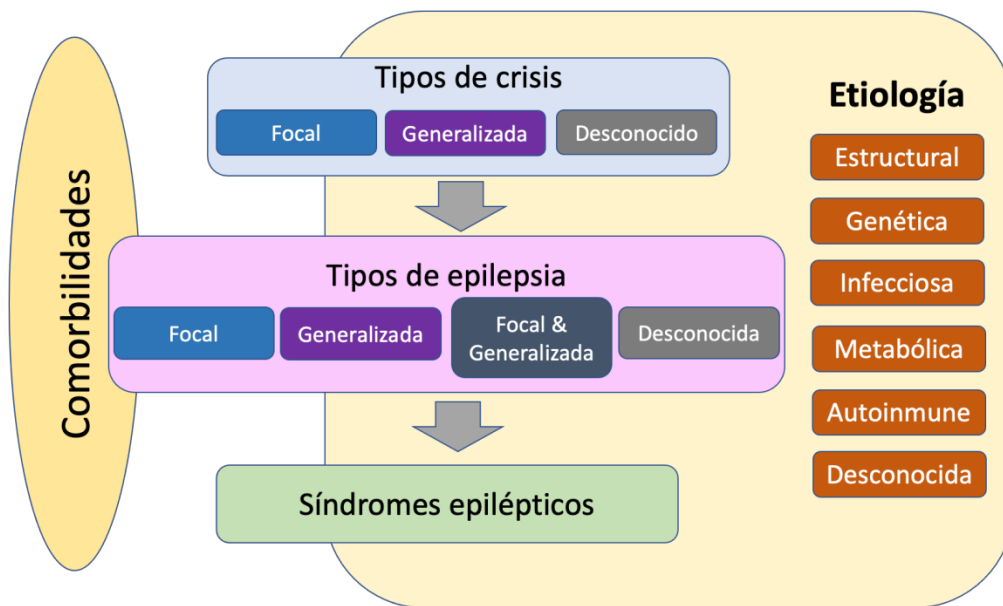


Figura 1. Clasificación de la epilepsia según la ILAE 2017² adaptada al español.

Junto con las anteriores clasificaciones, podemos dividir a los pacientes según diferentes síndromes epilépticos. El síndrome de epilepsia hace referencia a un conjunto de características como la edad de inicio, los tipos de crisis, sus desencadenantes, las características específicas del electroencefalograma (EEG), etc. Como ejemplo de estos síndromes están la epilepsia de ausencia infantil, la epilepsia mioclónica juvenil, el síndrome de West y el síndrome de Dravet. Podemos encontrar la clasificación extensa de estos síndromes, así como los diferentes tipos de epilepsia en el *Diagnostic Manual* de la página web de la ILAE³.

1.3. Prevalencia de la epilepsia

Según un informe reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS),⁴ la epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más comunes en el mundo, con una prevalencia estimada de 50 millones de casos. La proporción estimada de población con epilepsia activa oscila entre 4 y 10 por cada 1000 personas, siendo los países con un bajo nivel socioeconómico los que presentan una mayor prevalencia, probablemente debido al mayor riesgo de enfermedades endémicas, la mayor incidencia de traumatismos relacionados con accidentes, demás complicaciones del parto, la disponibilidad de peores infraestructuras médicas, la ausencia de programas de salud preventiva y la menor posibilidad de acceder a una atención sanitaria adecuada.

Según el informe de epilepsia publicado por la Fundación Española de Enfermedades Neurológicas (FEEN),⁵ la prevalencia de epilepsia en nuestro país se sitúa en torno a los 8 casos por cada 1000 habitantes, lo que supondría actualmente un total de casi 400.000 casos en España.

1.4. Incidencia de la epilepsia

La incidencia global estimada de la epilepsia es de 61,4 casos por 100.000 habitantes/año, aunque estas tasas son más bajas en los países más desarrollados.⁶

Uno de los mayores estudios epidemiológicos de la epilepsia, realizado en la población de Rochester, Minnesota,⁷ obtuvo una incidencia de 44 casos por 100.000 habitantes. En Europa, la incidencia en adultos que se ha reportado está entre 24 y 56 casos,⁸ mientras que más próximo a nuestra área de influencia, en el sur de Francia, la tasa es de 71 casos por 100.000 habitantes, aunque incluían también crisis aisladas.⁹

En un estudio irlandés reciente publicado en *Neurology*¹⁰, se encontró una incidencia global de 62 casos por 100.000 habitantes. Una de las particularidades de este estudio fue el análisis de la incidencia por grupos de edad, sexo y tipo de epilepsia. En la figura 2 se puede observar una interesante relación de la incidencia respecto a la edad y sexo de la población, que podría reflejar una realidad que se viene observando en los últimos años en nuestro país. En el gráfico observamos una importante incidencia en la infancia, pero sobretudo destaca la alta incidencia en edades avanzadas (≥ 65 años). Además, parece que esta tasa es mayor en el sexo masculino, sobretudo en la edad infantil.

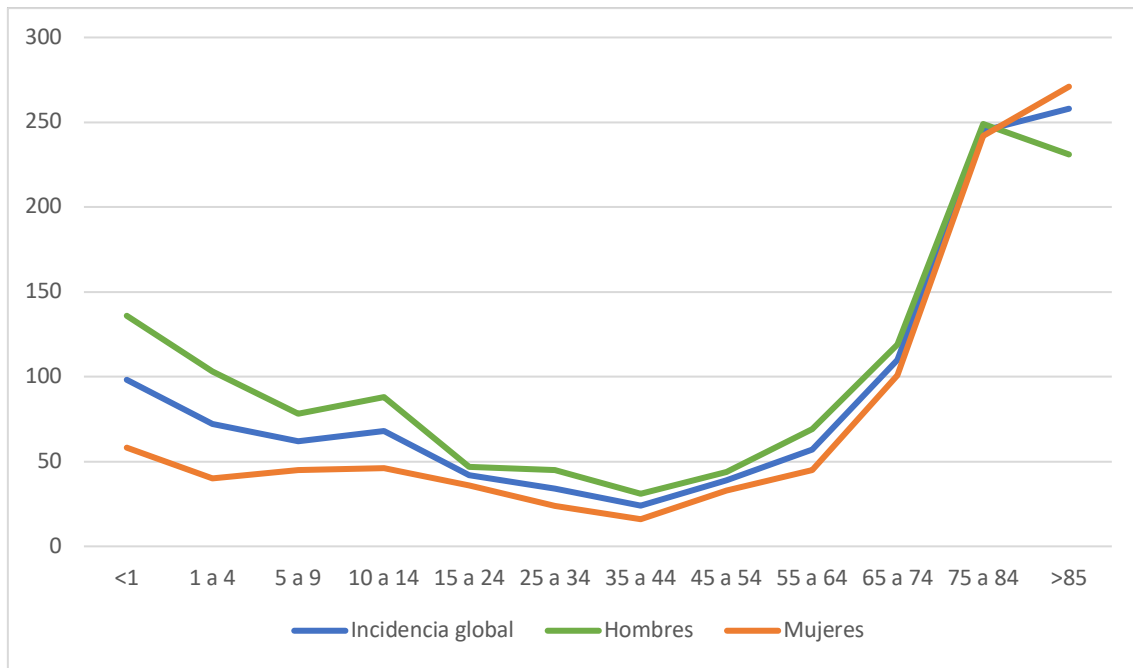


Figura 2. Incidencia de la epilepsia según grupos de edad y sexo (Maloney EM y cols¹⁰)

Aunque la epilepsia afecta gran parte de la población, su incidencia ha sido poco estudiada en nuestro país. Según el informe de la FEEN,⁵ en España se diagnostican cada año entre 12.400 y 22.000 casos con epilepsia. Esto corresponde a una incidencia anual de entre 31 y 57 casos por 100.000 habitantes, con tasas más elevadas entre niños, adolescentes y ancianos. Hasta ahora, solo un estudio ha analizado la incidencia de la epilepsia en España¹¹, donde calcularon una incidencia de 62 nuevos casos anuales por 100.000 habitantes en menores de 15 años. No hemos encontrado ningún estudio que analice la incidencia de la epilepsia entre la población adulta.

1.5. Mortalidad de la epilepsia

Según la OMS⁴ la mortalidad de la epilepsia es tres veces superior a la de la población general.

Por lo que respecta a la mortalidad de la epilepsia en nuestro país, en el único estudio que conocemos hasta la fecha, Chamorro-Muñoz y cols¹² reportaron una mortalidad de 9,69 por 1000 pacientes/año. Esto representaría una tasa de mortalidad estandarizada (TME) de 2,1 (Intervalo de confianza (IC) 95%: 1,8 - 2,5), que se correspondería aproximadamente con el doble de los fallecimientos esperados en una población general

del mismo área. La TME ha sido también estudiada en otras partes del mundo,¹³⁻¹⁸ con tasas estimadas de entre 1,6 y 9,3, pero hasta donde sabemos, no hay más estudios que hayan analizado el TME asociado con la epilepsia en una población española. Además, son pocos los estudios^{19,20} que hayan explorado el riesgo de mortalidad en una serie de pacientes con epilepsia de recién diagnóstico. En estos estudios previos, la edad, el sexo, las comorbilidades previas y la falta de adherencia al tratamiento son factores asociados a una mayor mortalidad.

1.6. Impacto social y económico de la epilepsia

La epilepsia es una enfermedad neurológica con un alto coste social y con un gran impacto en la salud física y mental; está clasificada como una de las enfermedades con una mayor pérdida de años de vida ajustado por discapacidad²¹. La epilepsia afecta a gente de todas las edades, y como muchas otras enfermedades crónicas, usualmente requiere de tratamiento a largo plazo y representa una alta proporción de gasto del sistema nacional de salud²¹. Las evaluaciones económicas son necesarias para determinar la carga hospitalaria real de la epilepsia, incrementar la conciencia social de la epilepsia y orientarnos en la implementación de estrategias para reducir sus costes asociados.

Aunque la epilepsia es una enfermedad común en España, no se ha analizado el impacto económico en pacientes desde el inicio de su diagnóstico. Mientras varios estudios españoles han analizado el uso de recursos y costes asociados con la epilepsia refractaria²²⁻²⁴ y con la epilepsia en general²⁵, ninguno de ellos ha analizado periodos superiores al año. En un estudio francés, donde analizaron el coste médico de la epilepsia en los 2 primeros años tras el diagnóstico, De Zélicourt y cols²⁶ observaron que la etiología, la frecuencia de crisis y el número de fármacos antiepilépticos fueron los principales factores asociados con un mayor coste²⁶. No obstante, este estudio fue publicado en el año 2000. Un estudio británico algo más antiguo, que analizó los costes de la epilepsia recién diagnosticada en un periodo de seguimiento mayor, reportó unos costes sustancialmente más elevados durante el primer año desde el diagnóstico²⁷.

No obstante, no hay suficiente evidencia reciente, más aún conociendo que en las últimas décadas ha habido importantes avances en el diagnóstico como la resonancia magnética (RM) con 3-TESLA²⁸⁻³³ o nuevos tratamientos^{34,35}.

2. Hipótesis

2. Hipótesis

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas crónicas más frecuentes y con un impacto socio sanitario muy importante. El poder tener información precisa de su incidencia, mortalidad, carga hospitalaria y costes hospitalarios, así como de los factores que están asociados con ellos, permitiría al sistema sanitario diseñar las estrategias más eficientes en la atención a los pacientes con epilepsia, con las consiguientes repercusiones tanto a nivel individual (mejora de la calidad de vida de las personas) como para la sociedad (reducción de costes).

3. Objetivos

3. Objetivos

3.1. Objetivo principal

- Conocer la incidencia, mortalidad, carga hospitalaria y costes directos de los pacientes con epilepsia de diagnóstico reciente tras un seguimiento a largo plazo.

3.2. Objetivos secundarios

- Determinar la incidencia de epilepsia en el área de influencia del Hospital Vall d'Hebron.
- Conocer la mortalidad de la epilepsia de inicio en la edad adulta, compararla con la esperada en la población general e identificar los factores predictores de la misma.
- Conocer los costes directos de la epilepsia en población adulta.
- Determinar cuales son los principales determinantes del coste hospitalario y los predictores de un mayor coste sanitario.

4. Métodos

4. Métodos

4.1. Diseño del estudio

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo y longitudinal de pacientes con un diagnóstico reciente de epilepsia. La población del estudio consta de pacientes visitados por primera vez en las consultas externas de la Unidad de Epilepsia del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona, España, durante todo el año 2012. Se incluyeron pacientes del área de influencia del hospital con una edad mayor o igual a 16 años, recién diagnosticados de epilepsia según la última definición de la ILAE¹, y con un seguimiento de al menos 3 años, a no ser que hubieran fallecido durante ese periodo o fueran dados de alta. El diagnóstico de epilepsia se basó en las características clínicas del paciente y el apoyo de otras pruebas como el electroencefalograma (EEG) y la resonancia magnética (RM). El estudio de RM se realizó mediante el protocolo de estudio de la epilepsia (1,5 o 3 Teslas). No se les realizaron pruebas de RM a los pacientes con una lesión evidente relacionada con el foco epileptógeno (n=39). El estudio de EEG se realizó en todos los pacientes usando métodos de activación, como hiperventilación y estimulación lumínica intermitente) cuando estaba indicado. En casos poco claros, los pacientes se sometieron a una monitorización continua mediante video-EEG. Los criterios de exclusión fueron la historia previa de epilepsia, la presencia de crisis sintomáticas agudas, el diagnóstico de episodios paroxísticos no epilépticos, datos perdidos en el historial médico electrónico, y pérdida de seguimiento en los 3 primeros años del diagnóstico por otras razones que no fueran muerte o alta por buen control de la enfermedad. La realización de este estudio fue aprobada por el comité ético del Hospital Vall d'Hebron (PR(AG)30/2021).

4.2. Recogida de datos y variables del estudio

Los datos se obtuvieron mediante la revisión del historial médico electrónico de cada paciente y se recogieron en un formulario online diseñado para este estudio mediante el uso de REDCap (Research Electronic Data Capture)³⁶, el cual se trata de una plataforma segura de software en línea para recoger datos de estudios de investigación. Todos los datos fueron recogidos por el personal de la Unidad de Epilepsia. Se registraban todos los episodios médicos que se hubieran producido en cualquiera de los centros sanitarios de nuestra zona de influencia. Entre las variables del estudio se incluyeron las

características sociodemográficas (sexo, edad), el abuso de sustancias (tabaco, alcohol, drogas), factores de riesgo para epilepsia (cirugía, enfermedad nerviosa central, crisis febriles, etc...), comorbilidades (neurológicas, psiquiátricas, relacionadas con el sueño, sistémicas, otras), estado funcional previo según la escala de Rankin modificada (mRS) para discapacidad funcional³⁷, tipos de crisis, características de la epilepsia, estancia hospitalaria, visitas en consultas externas, pruebas durante el seguimiento, tratamientos, fecha y causa de la muerte. También se registraron el número de crisis previas al diagnóstico y durante el seguimiento. Los tipos de crisis se recogieron acorde a la última clasificación de la ILAE³⁸. Los pacientes con una reducción mayor o igual al 50% en la frecuencia de sus crisis fueron considerados respondedores. Según los criterios del grupo de trabajo de la ILAE³⁹, los pacientes que no respondieron a dos fármacos antiepilépticos bien tolerados se clasificaron dentro del grupo de epilepsia farmacorresistente.

4.3. Análisis de datos

4.3.1. Incidencia y mortalidad: obtención de tasas y metodología estadística

La incidencia de la epilepsia fue calculada como el número de nuevos casos por 100.000 habitantes/año basado en el número de pacientes que se diagnosticaron de epilepsia en la unidad de epilepsia durante el 2012; la población de referencia de nuestro hospital (figura 3) durante ese año fue de 368.940 habitantes con una edad mayor o igual a 16 años.

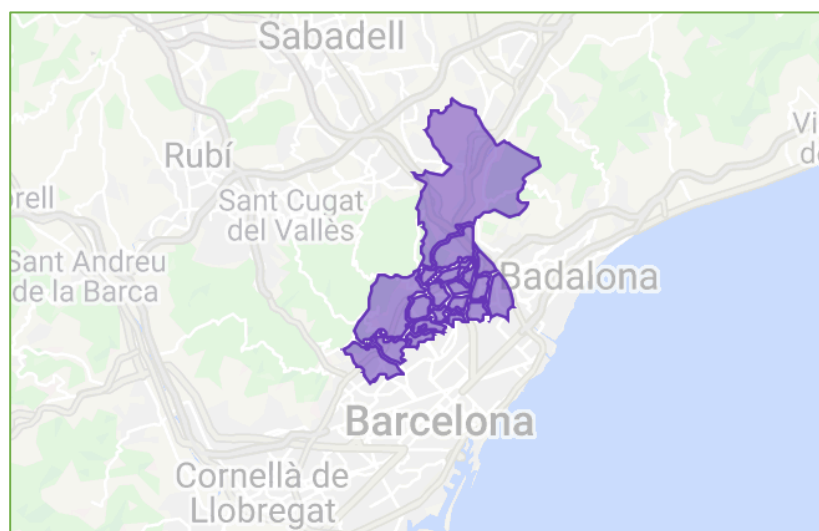


Figura 3. Área de referencia del Hospital Vall d'Hebron

Se calcularon las tasas de mortalidad estandarizadas (TME) para comparar la mortalidad observada en nuestros pacientes con la población general de la misma zona. La TME es la razón entre las muertes observadas en la población de estudio y las esperadas para una misma edad y sexo en la población general. Para calcular esta tasa, se obtuvieron el número de personas-año de los datos observados y la información específica de mortalidad por edad y sexo en nuestra población según la web del Institut d'Estadística de Catalunya (IDESCAT).⁴⁰ Los intervalos de confianza para las TMEs se calcularon usando el método de Vanderbroucke.⁴¹ Se consideraron estadísticamente significativas aquellas TMEs con intervalos de confianza al 95% que no incluían el 1.

Se utilizaron tablas de supervivencia para analizar la mortalidad durante el seguimiento. Se realizaron curvas Kaplan-Meier con el test de log-rank como estadístico de contraste para comparar la mortalidad entre los grupos de las diferentes variables categóricas. Las asociaciones con variables numéricas se realizaron mediante modelos de regresión simple de Cox. Las variables con un nivel de significación de $p < 0.1$ en el análisis univariado se incluyeron en un modelo de regresión de Cox múltiple usando el método de selección de pasos hacia adelante para establecer los factores predictores independientes de mortalidad.

4.3.2. Costes directos: cálculo de costes y metodología estadística

Los costes médicos directos se calcularon mediante el análisis del uso de los siguientes recursos hospitalarios:

- Ingresos: urgencias, planta de hospitalización, unidad de cuidados intensivos (UCI)
- Visitas en consultas externas relacionadas con la epilepsia: programadas y no programadas
- Pruebas: analíticas de sangre, tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM), electroencefalograma (EEG), monitorización continua por video-EEG, electromiografía (EMG), tomografía de emisión de positrones (PET).
- Tratamientos: Se recogieron fechas de inicio y fin de cada uno de los tratamientos prescritos.

Los costes de los recursos hospitalarios se obtuvieron del Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya (DOGC)⁴² y los costes del tratamiento de la web del Ministerio de Sanidad,

Consumo y Bienestar Social del Gobierno de España⁴³. El coste medio diario de cada fármaco antiepiléptico se calculó mediante la dosis diaria definida (DDD) obtenida del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics⁴⁴.

Finalmente, se realizó un cálculo de los costes directos totales, durante el primer año, y de forma anual ajustando por el tiempo de seguimiento de cada paciente.

Se comprobó la distribución de las variables mediante gráficos Q-Q plot, en los cuales se observó que los costes no estaban distribuidos de forma normal, por lo que se utilizaron las pruebas no paramétricas de la U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis para realizar comparaciones con variables dicotómicas y variables categóricas con más de 2 grupos respectivamente. Las comparaciones de los costes con la edad y el número de crisis se evaluaron mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Se realizaron modelos de regresión lineal múltiple para identificar factores clínicos asociados de forma independiente a mayores costes. Todos los costes analizados (variables dependientes) fueron transformados logarítmicamente para poder ajustar correctamente los modelos de regresión.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el paquete IBM SPSS Statistics 26.0, considerando estadísticamente significativo un p-valor inferior a 0.05 en todas las comparaciones.

5. Resultados

5. Resultados

5.1. Incidencia de la epilepsia

De los 563 pacientes visitados por primera vez en las consultas externas de la unidad de epilepsia durante el 2012, 139 casos con una edad mayor o igual a 16 años fueron diagnosticados de epilepsia; esto representa una incidencia anual de 37,7 casos por 100.000 habitantes en el área de referencia del Hospital Vall d'Hebron. Esta incidencia es superior entre la población masculina (41,9 en hombres y 33,7 mujeres), con una clara tendencia a aumentar a partir de los 60 años (figura 4).

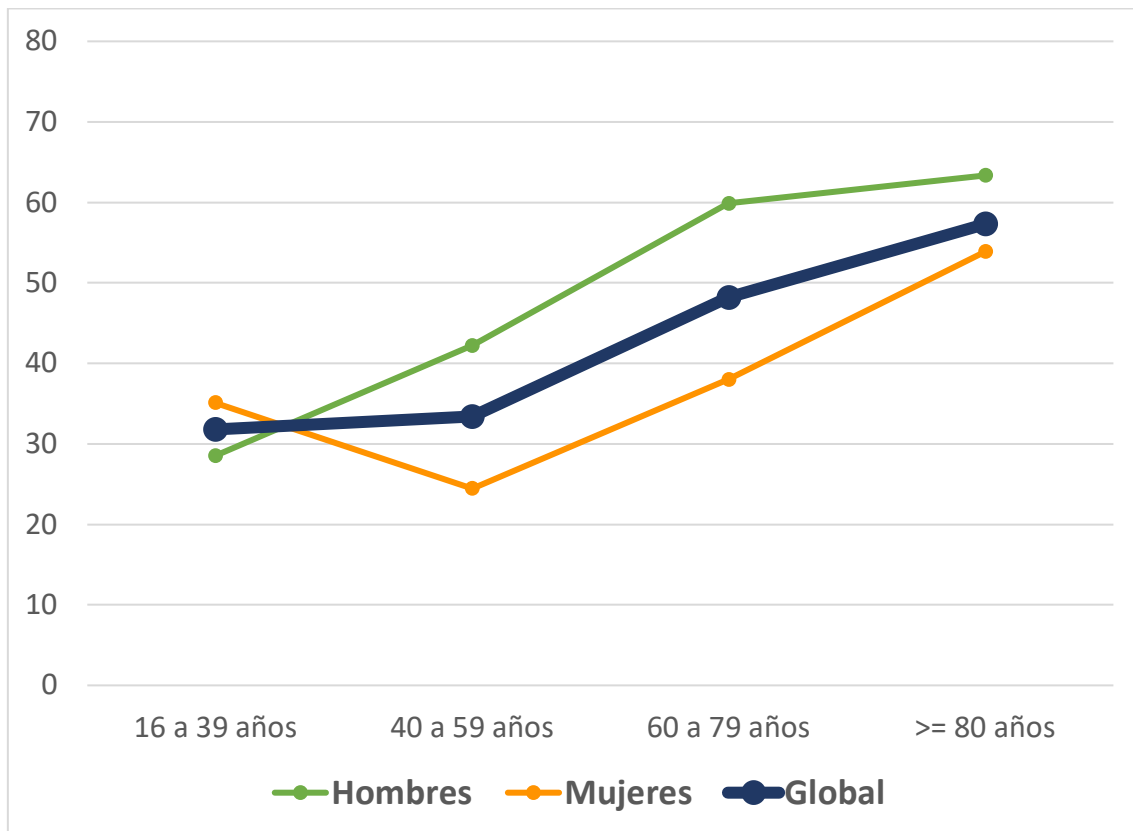


Figura 4. Incidencia de la epilepsia por grupos de edad y sexo.

5.2. Selección y descripción de la muestra

Para el actual estudio, 29 pacientes se descartaron por no alcanzar un seguimiento mínimo de 3 años, analizándose los datos de un total de 110 pacientes (figura 5).

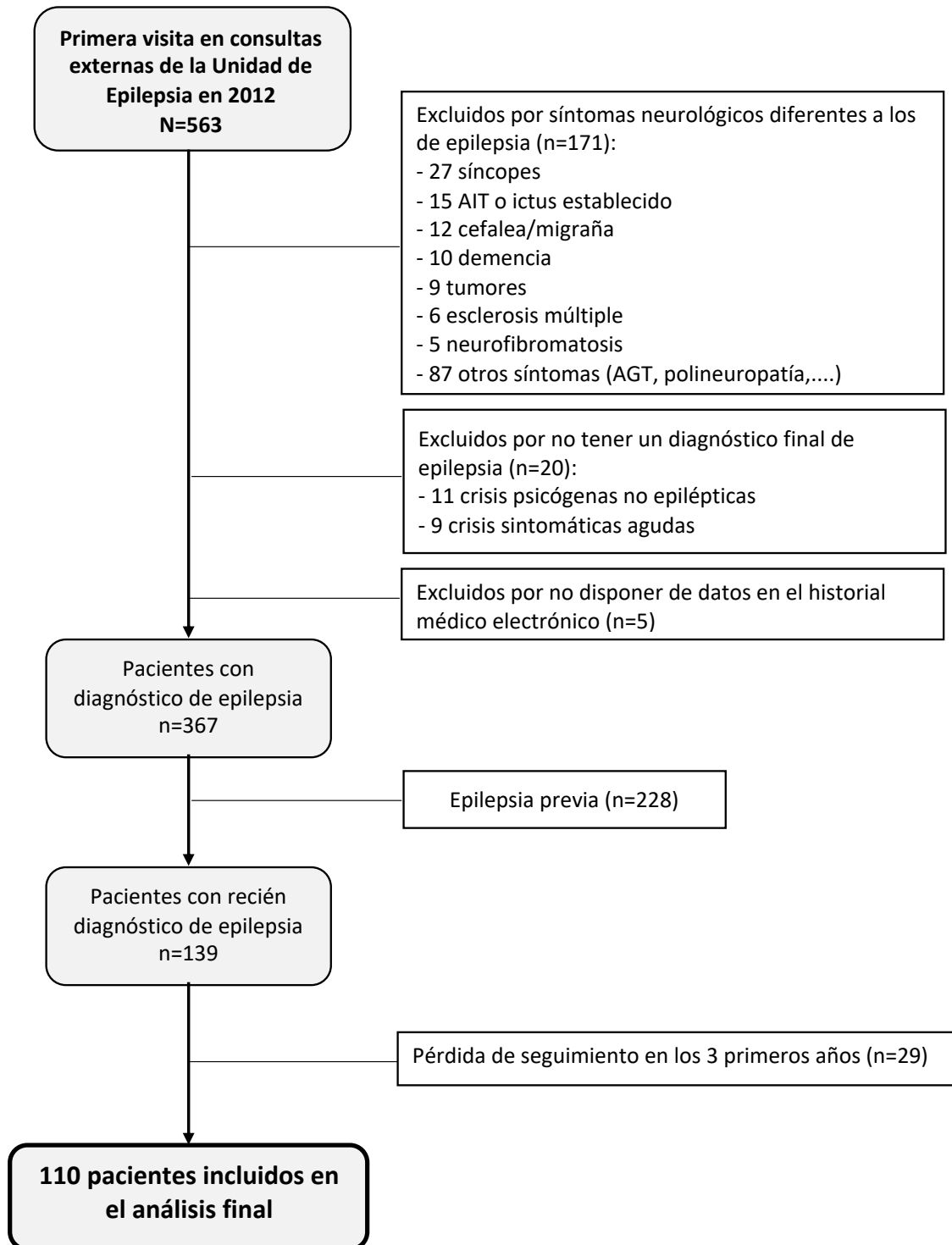


Figura 5. Diagrama de flujo ilustrando el proceso de selección de los pacientes

El 53,6% de la muestra fueron hombres y la edad media fue de $52,6 \pm 19,6$ años (rango: 16 a 90 años). La figura 6 muestra un histograma con la distribución de la edad de los pacientes adultos recién diagnosticados de epilepsia.

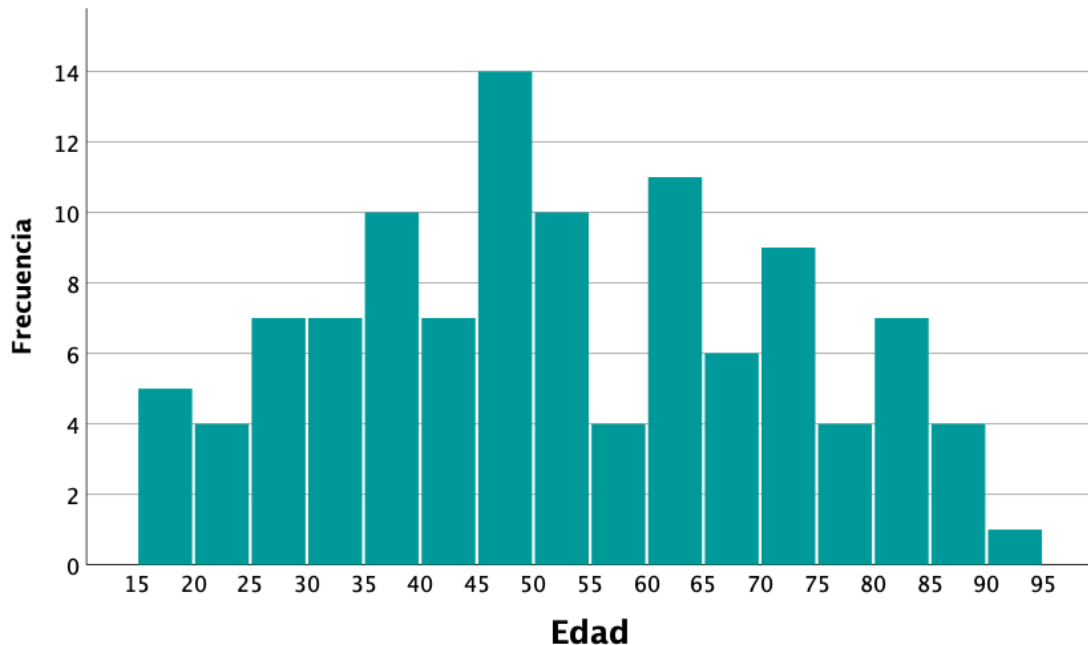


Figura 6. Distribución de la edad de los pacientes con diagnóstico de epilepsia de novo

Seis pacientes habían presentado crisis aisladas previas al episodio reciente y cinco tenían historia familiar de crisis. Las diferentes características clínicas y demográficas se muestran en la tabla 1. A destacar que hay 89 pacientes (80,9%) con epilepsia focal, el 42,7% de los casos localizada en el lóbulo temporal y el 40,4% en el lóbulo frontal. La etiología fue estructural en 65 casos (59,1%), siendo más común la causa vascular y tumoral. 89 pacientes (79,1%) tuvieron una buena respuesta al tratamiento a los 6 meses y 19 (17,6%) fueron considerados como pacientes con epilepsia farmacorresistente.

Tabla 1. Características clínicas basales de los pacientes con epilepsia incluidos en el estudio

Características basales		N=110
Edad, media±DE, años		52,6±19,6
Male sex		59 (53,6%)
Comorbilidades previas	Neurológicas	44 (40,0%)
	Psiquiátricas	22 (20,0%)
	Relacionadas con el sueño	5 (4,5%)
	Sistémicas*	71 (64,5%)
Tipo de epilepsia	Focal	89 (80,9%)
	Generalizada	13 (11,8%)
	Focal/generalizada	2 (1,8%)
	Desconocida	6 (5,5%)
Localización (focales) (n=89)	Frontal	36 (40,4%)
	Occipital	4 (4,5%)
	Parietal	3 (3,4%)
	Temporal	38 (42,7%)
	Multifocal	1 (1,1%)
	Indeterminado	7 (7,9%)
Etiología	Desconocida	45 (40,9%)
	Estructural	65 (59,1%)
Causa específica (n=65)	Vascular	28 (43,1%)
	Tumor	14 (21,5%)
	Post-traumática	8 (12,3%)
	Cavernoma/malformación arteriovenosa	7 (10,8%)
	Malformación del desarrollo cortical	3 (4,6%)
	Esclerosis mesial temporal	1 (1,5%)
	Otro	4 (6,2%)
Número de crisis antes del diagnóstico	Mediana (RIC) (rango)	2 (1–4)(1–50)
Tipo de crisis	Focal sin pérdida de conciencia	20 (18,2%)
	Focal con pérdida de conciencia	52 (46,4%)
	Generalizada†	42 (38,2%)
	Desconocida	1 (0,9%)
mRS previa	Mediana (rango)	1 (0–4)

Los datos se muestran como número (%), a no ser que se especifique de otra forma.

Abreviaciones: DE, desviación estándar; RIC, rango intercuartil; mRS, escala de Rankin modificada.

*Incluyen 32 casos de hipertensión, 16 de dislipemia, 15 de cáncer, 12 de diabetes mellitus, 6 de enfermedad coronaria y 5 de enfermedad pulmonar obstructiva, además de otras comorbilidades menos comunes.

†Generalizadas incluyen crisis focales con evolución a bilateral y crisis convulsivas generalizadas primarias.

La mediana de seguimiento fue de 5,3 años (rango intercuartil: 3,3 - 5,8 años). Diecinueve pacientes fallecieron durante el seguimiento: uno por mal del estado epiléptico, ocho por cáncer, dos por enfermedad cerebrovascular, dos por coronariopatía, uno por infección, uno por hemorragia gastrointestinal, uno por leucoencefalopatía, uno por oclusión intestinal, uno por muerte súbita y el último por causa desconocida.

5.3. Mortalidad de la epilepsia en comparación con la población general

Se obtuvieron un total de 494 personas-año durante el periodo de seguimiento total para determinar si la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de epilepsia de novo estaba aumentada en comparación con la población general. La tasa de mortalidad estandarizada (TME) calculada para la cohorte de pacientes con epilepsia con una edad mayor o igual a 16 años fue de 3,9 (IC 95%: 2,4-5,9), o sea casi cuadruplicaba la mortalidad producida en la población general (Tabla 2). La tasa estaba aumentada de forma significativa tanto en hombres (TME: 4,5) como en mujeres (TME: 3,2). Mientras que no hubo ningún fallecimiento entre los pacientes menores de 40 años, se observó una TME fue muy alta (27,3) entre los pacientes con edades comprendidas entre los 40 y 59 años. Por otro lado, la TME fue sólo de 1,9 entre los pacientes con edades superiores a los 60 años, o sea con un riesgo de mortalidad que no llegaba al doble de la que se producía en la población general. No obstante, las mujeres de este grupo de pacientes tenían un mayor riesgo de fallecer (TME: 2,7) (Tabla 2 y figura 7).

Tabla 2. Tasa de mortalidad estandarizada (TME) para pacientes con epilepsia estratificando por edad y sexo

Sexo	Grupo de edad	Personas-año	Muertes		TME	IC 95%
			Observadas	Esperadas		
Global	Total	494	19	4.9	3.9	2.4–5.9
	16–39 años	170	0	0.1	---	---
	40–59 años	154	9	0.3	27.3	12.4–48
	≥60 años	170	10	5.3	1.9	0.9-3.2
Hombres	Total	262	12	2.7	4.5	2.3–7.4
	16–39 años	79	0	0	---	---
	40–59 años	91	8	0.3	30.8	13.1–55.8
	≥60 años	92	4	3.2	1.3	0.3–2.8
Mujeres	Total	232	7	2.2	3.2	1.3-5.9
	16–39 años	91	0	0	---	---
	40–59 años	63	1	0.1	11.1	0–43.6
	≥60 años	78	6	2.2	2.7	1–5.2

Abreviaciones: TME, tasa de mortalidad estandarizada; IC, intervalo de confianza.

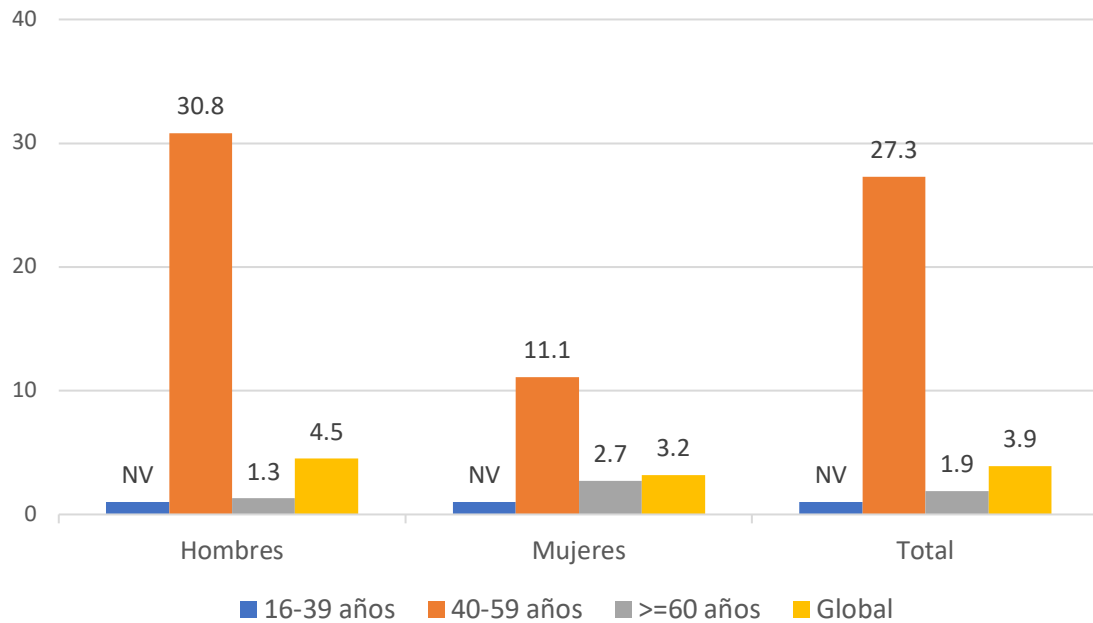


Figura 7. Tasa de Mortalidad Estandarizada (TME) por grupos de edad y sexo. NV: no valorable.

En la tabla 3 se muestran las TMEs estratificadas según las diferentes características de la epilepsia. Tanto la epilepsia focal (TME: 3,2), como la epilepsia generalizada (TME: 7,7), y la epilepsia desconocida (TME: 11,3) tenían una mortalidad significativamente mayor a la población global, si bien en los últimos dos casos, los intervalos de confianza al 95% eran muy amplios debido al pequeño número de pacientes en esos grupos. Los pacientes con crisis generalizadas tenían 6 veces más probabilidades de fallecer que en la población general. Las crisis parciales complejas (TME: 3,2), también tenían una mortalidad significativamente aumentada. En cambio, aunque el riesgo también fue alto entre las crisis parciales simples (TME: 2,3), no había diferencias significativas con respecto a la población general. En el análisis estratificado por etiología se encontró un incremento significativo de la TME en pacientes con epilepsia de causa vascular (TME: 6,2) y tumoral (TME: 9,8).

Tabla 3 Tasa de mortalidad estandarizada (TME) estratificada por características de la epilepsia

Características	Personas-año	Muertes		TME	IC 95%
		Observadas	Esperadas		
Tipo de epilepsia					
Focal	412	13	4,0	3,2	1,7–5,2
Generalizada	53	4	0,5	7,7	2–17,0
Focal/generalizada	11	0	0,1	---	---
Desconocida	18	2	0,2	11,3	1,1–32,4
Tipo de crisis					
Focal sin pérdida de conciencia	90	2	0,9	2,3	0,2–6,5
Focal con pérdida de conciencia	224	7	2,2	3,2	1,3–6,0
Generalizada†	187	11	1,8	6,0	3,0–10,0
Etiología					
Estructural	226	10	2,2	4,5	2,1–7,7
Desconocida	194	6	1,9	3,1	1,1–6,2
Otra	62	2	0,6	3,3	0,3–9,4
Causa específica					
Vascular	115	7	1,1	6,2	2,5–11,6
Tumor	52	5	0,5	9,8	3,1–20,2
Post-traumática	44	0	0,4	---	---
Cavernoma/malformación arteriovenosa	38	0	0,4	---	---

Abreviaciones: TME, tasa de mortalidad estandarizada; IC, intervalo de confianza.

†Generalizadas incluyen crisis focales con evolución a bilateral y crisis convulsivas generalizadas primarias.

Tal y como se muestra en la figura 8, las TMEs estaban aumentadas de forma significativa en los 3 primeros años desde el diagnóstico con tasas del 5,6 al año, 6,9 al segundo año y 5,5 en el tercer año. A partir del cuarto año, no incrementaba el riesgo de fallecer de forma prematura (TME: 0,4).

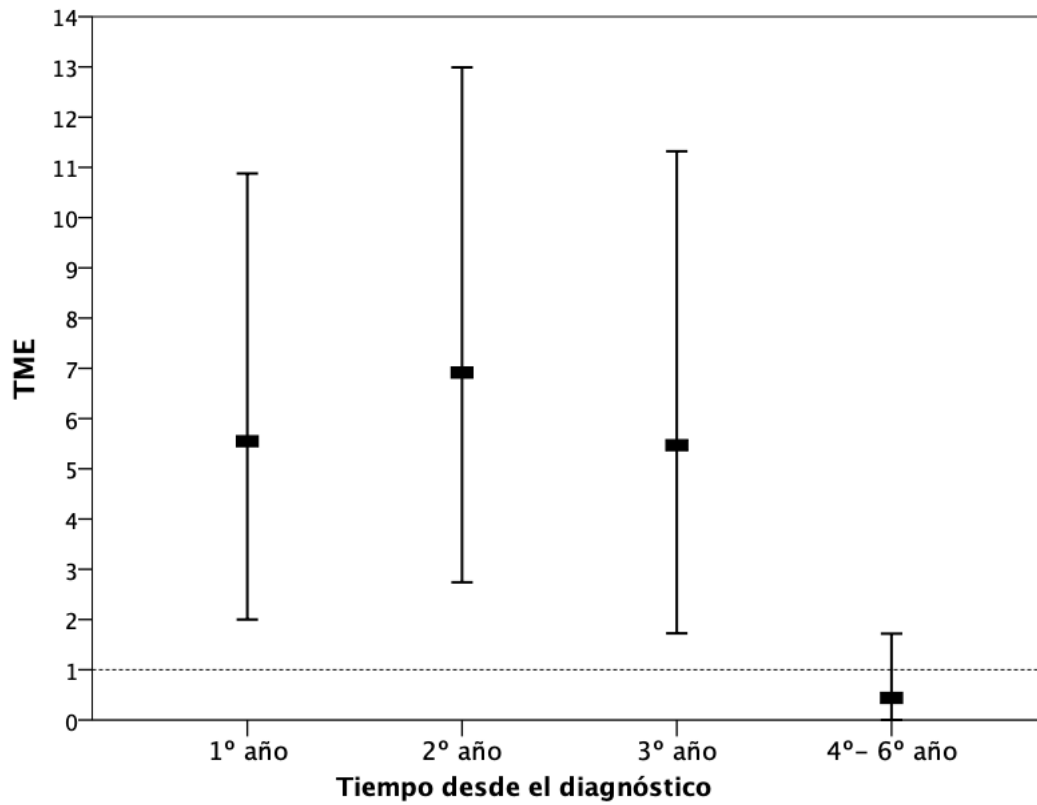


Figura 8. Riesgo de fallecer en pacientes con epilepsia comparado con la población general según el tiempo transcurrido desde el diagnóstico

5.4. Mortalidad de la epilepsia y factores asociados

En el análisis de supervivencia se observó que el riesgo de mortalidad era mayor en el primer y segundo año de seguimiento, con tasas del 5,5% y 12% respectivamente (Figura 9). La tasa del tercer año fue del 16,8%, y sólo se observó una muerte en el resto de seguimiento.

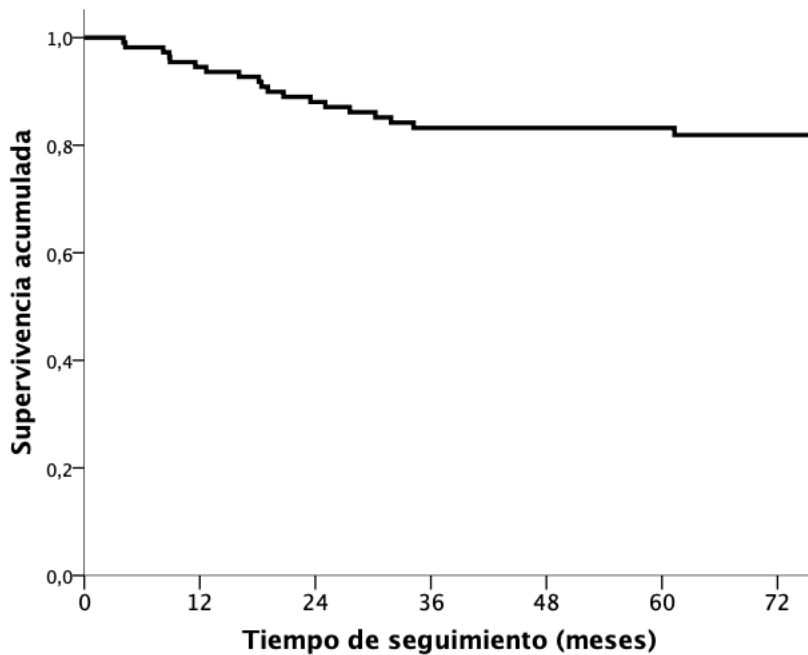


Figura 9. Curva de supervivencia para adultos con un recién diagnóstico de epilepsia.

Los factores asociados de forma significativa con la mortalidad en el análisis univariado fueron la edad ($p = 0,004$), las comorbilidades sistémicas ($p = 0,049$), el estado funcional previo (escala mRS, $p = 0,005$), la causa tumoral ($p = 0,029$) y la medicación concomitante ($p = 0,006$) (Tabla 4).

Tabla 4. Tasas de mortalidad según las diferentes características de los pacientes

Características	Mortalidad		P
	No (n=91)	Sí (n= 18)	
Sexo (hombres)	47 (51,6%)	12 (63,2%)	0,348
Edad, media±DE, años	47,8±19,5	56,2±19,0	0,004
<u>Comorbilidades previas</u>	74 (81,3%)	17 (94,4%)	0,225
Neurológicas	38 (41,7%)	6 (31,6%)	0,464
Psiquiátricas	17 (18,7%)	5 (26,3%)	0,449
Relacionadas con el sueño	5 (5,5%)	0 (0%)	0,314
Sistémicas	55 (60,4%)	16 (84,2%)	0,049
Escala mRS previa, mediana (RIC)	0 (0–1)	1 (0–2)	0,005
<u>Tipo de epilepsia</u>			
Focal	76 (83,5%)	13 (68,4%)	
Generalizada	9 (9,9%)	4 (21,1%)	0,249
Focal y generalizada	2 (2,2%)	0 (0%)	
Desconocida	4 (4,4%)	2 (10,5%)	
<u>Localización focal (n=89)</u>			
Temporal	32 (42,1%)	6 (46,2%)	
Frontal	32 (42,1%)	4 (30,8%)	0,186
Otra	12 (15,8%)	3 (23,1%)	
<u>Etiología</u>			
Estructural	40 (45,5%)	10 (55,6%)	
Desconocida	35 (39,8%)	6 (33,3%)	0,594
Otra	13 (14,8%)	2 (11,1%)	
<u>Causa específica</u>			
Vascular	21 (23,9%)	7 (38,8%)	0,174
Tumoral	9 (10,2%)	5 (27,8%)	0,029
Post-traumática	8 (9,1%)	0 (0%)	0,196
Cavernoma/malformación arteriovenosa	7 (8,0%)	0 (0%)	0,230
Número crisis previas, mediana(RIC)	2 (1–4)	2 (1–4)	0,400
<u>Tipo de crisis previas</u>			
Focal sin pérdida de conciencia	18 (19,8%)	2 (10,5%)	0,425
Focal con pérdida de conciencia	44 (48,4%)	7 (36,8%)	0,493
Generalizada†	31 (34,1%)	11 (57,9%)	0,092
Medicación concomitante	56 (61,5%)	18 (94,7%)	0,006

Los datos se muestran como número (%), a no ser que se especifique de otra forma.

Abreviaciones: DE, desviación estándar; RIC, rango intercuartil; mRS, escala de Rankin modificada.

† Generalizadas incluyen crisis focales con evolución a bilateral y crisis convulsivas generalizadas primarias.

Los factores predictores independientes de mortalidad en el análisis de regresión múltiple de Cox fueron la edad (Hazard ratio [HR]: 1,057; IC95% CI: 1,024–1,090; $p = 0,001$), la etiología tumoral (HR: 6,113; IC95%: 1,849–20,205; $p = 0,003$) y las crisis generalizadas (HR: 3,130; IC95%: 1,198–8,178; $p = 0,020$). En las figuras 10, 11 y 12 se muestran las diferentes curvas de supervivencia de cada uno de los predictores de mortalidad encontrados en el análisis de regresión múltiple. Se puede observar que a partir de los 3 años los pacientes por encima de los 40 años de edad tienen un riesgo estimado de fallecer por encima del 20%, por sólo el 7,6% de aquellos más jóvenes (figura 10), los pacientes con etiología tumoral alcanzaron el 35,7% de mortalidad en el seguimiento, por sólo el 13,5% de los pacientes de otras etiologías (figura 11) y aquellos con un tipo de crisis generalizada tuvieron un riesgo de fallecer del 23,8%, por sólo el 11,9% de los pacientes que presentaron otro tipo de crisis (figura 12).

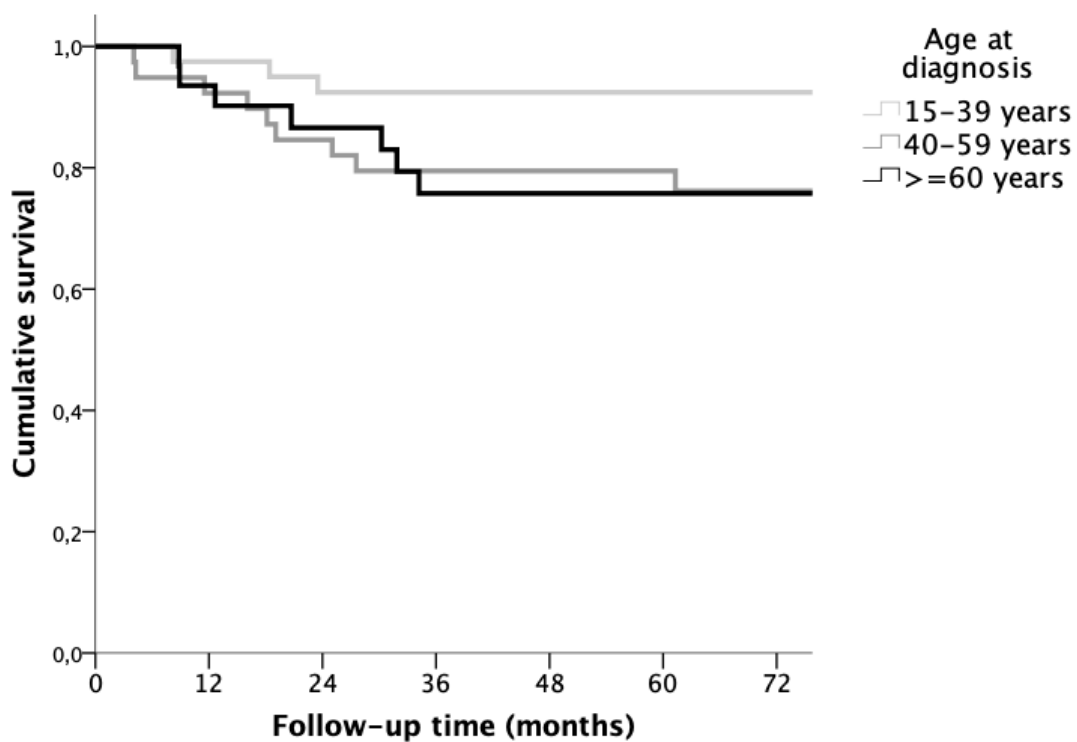


Figura 10. Curva de supervivencia para adultos con un diagnóstico de epilepsia de novo, por subgrupos de edad

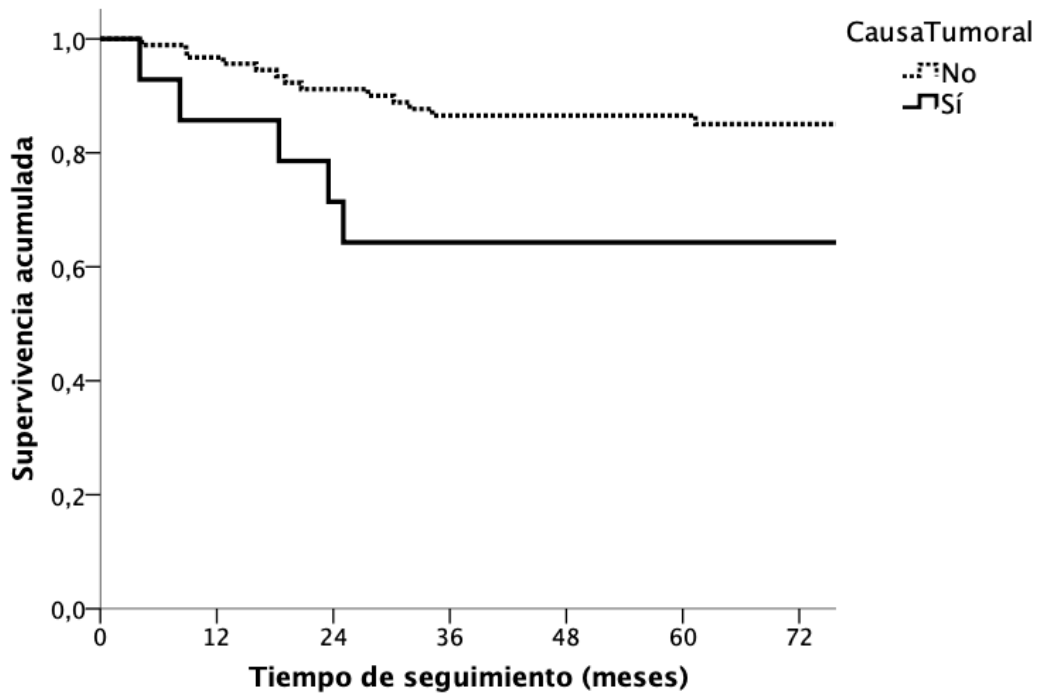


Figura 11. Curva de supervivencia para adultos con un diagnóstico de epilepsia de novo según su causa (tumoral versus otras etiologías)

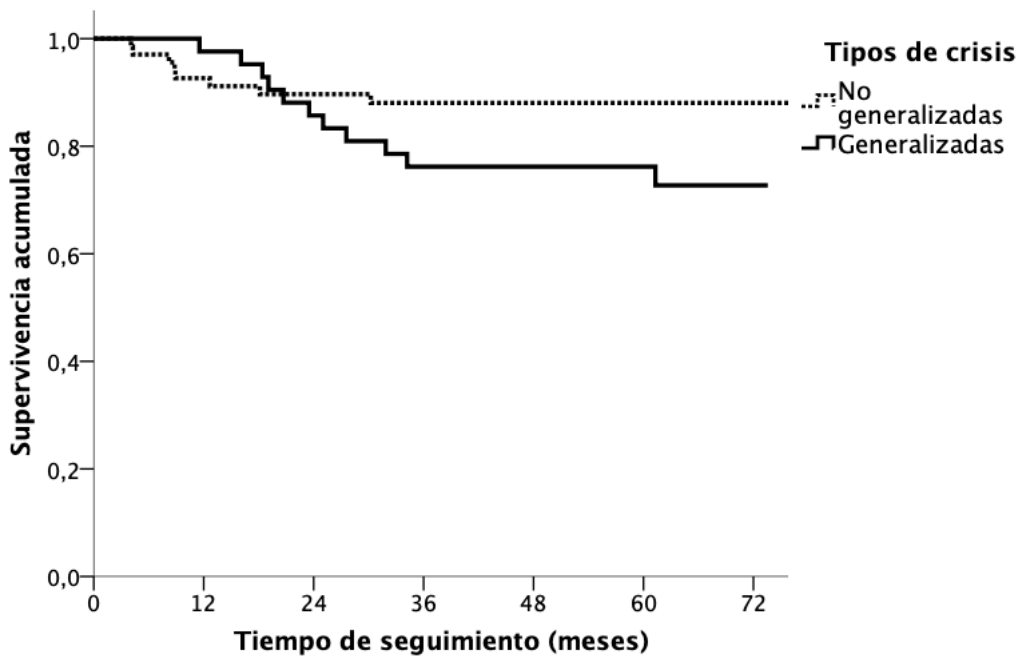


Figura 12. Curva de supervivencia para adultos con un diagnóstico de epilepsia de novo según el tipo de crisis (generalizadas versus otro tipo de crisis)

5.5. Recursos hospitalarios y fármacos utilizados durante el seguimiento

En la tabla 5 se muestran el número de visitas en consultas externas, días de ingreso en el hospital, y pruebas realizadas durante el primer año y en el seguimiento global. La media de visitas por paciente realizadas en consultas externas fue de 9,1. La mayor parte de los ingresos hospitalarios se produjeron durante el primer año desde el diagnóstico. Las pruebas diagnósticas más comunes fueron el EEG (media de 2,2 por paciente), la RM (media de 1,6 por paciente) y el TC craneal (media de 1,5 por paciente). La mayoría de estas pruebas fueron realizadas durante el primer año de seguimiento.

Tabla 5 Visitas en consultas externas, ingresos hospitalarios, y pruebas

	Primer año	Total	Total por paciente* (n=110)
Visitas en consultas			
Programadas	340	891	8,1±3,0; 8(6-11) [1-14]
No programadas	40	102	0,9±1,7; 0(0-1) [0-8]
Otros especialistas	2	7	0,1±0,2; 0(0-0) [0-7]
Ingreso hospitalario (días)			
Total	381	483	4,4±8,1; 1(0-5) [0-53]
Urgencias	95	116	1,0±1,5; 1(0-2) [0-8]
Planta de Neurología	280	341	3,1±7,1; 0(0-4) [0-51]
UCI	6	26	0,2±2,5; 0(0-0) [0-26]
Pruebas			
TC craneal	116	170	1,5±2,0; 1(0-2) [0-10]
RM	96	182	1,6±2,1; 1(0-2) [0-10]
EEG	146	246	2,2±1,9; 2 (1-3) [0-10]
Monitorización Video-EEG	9	15	0,1±0,4; 0(0-0) [0-2]
EMG	2	5	0,05±0,2; 0(0-0) [0-1]
PET	1	1	0,01±0,1; 0(0-0) [0-1]

TC, tomografía computarizada; EEG, electroencefalografía; EMG, electromiografía; UCI, unidad cuidados intensivos; RM, resonancia magnética; PET, tomografía por emisión de positrones.

El uso de fármacos antiepilépticos (FAEs) se muestra en la figura 13. Los FAEs administrados más comunes fueron el levetiracetam (78,2%), seguido de la eslicarbazepina (29,1%), la lacosamida (23,6%), el valproato (16,4%) y la oxcarbazepina (10,9%).

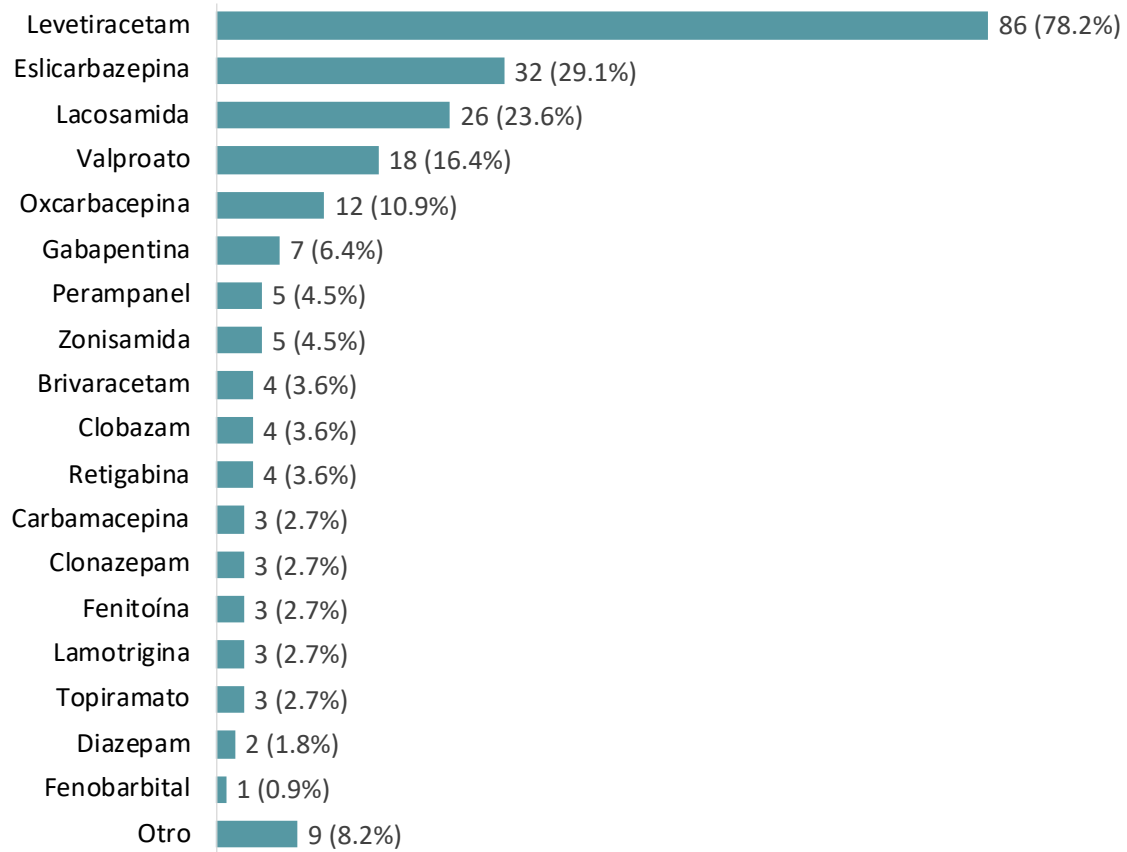


Figura 13. Fármacos antiepilépticos utilizados durante el seguimiento. Cada barra muestra la proporción de pacientes tratados con cada FAE

En la tabla 6 se muestran los costes medios diarios por FAE, junto con los precios de los envases más comunes de cada fármaco¹²¹ y las DDDs¹²². Los FAEs con un coste más elevado fueron la lacosamida, la retigabina, el brivaracetam, la eslicarbazepina y el perampanel, todos ellos con un coste diario superior a los 5€.

Tabla 6. Coste diario por FAE

Fármaco	Envase	Precio (SNS ¹²¹)	DDD (OMS ¹²²)	Coste diario según DDD
Levetiracetam	1000 mg/30 c.	€54,54	1,5 g	€2,73
Oxcarbacepina	300 mg/100 c.	€22,06	1 g	€0,74
Gabapentina	300 mg/90 c.	€9,23	1,8 g	€0,62
Eslicarbazepina	800 mg/30 c.	€170,47	0,8 g	€5,68
Lacosamida	150 mg/56 c.	€178,28	0,3 g	€6,37
Valproato	500 mg/100 c.	€15,19	1,5 g	€0,46
Perampanel	10 mg/28 c.	€175,87	0,008 g	€5,02
Zonisamida	100 mg/56 c.	€77,59	0,2 g	€2,77
Brivaracetam	50 mg/56 c.	€164,23	0,1 g	€5,87
Clobazam	10 mg/20 c.	€2,51	0,02 g	€0,25
Retigabina	100 mg/21 c.	€13,85	0,9 g	€5,94
Carbamazepina	400 mg/100 c.	€7,96	1 g	€0,20
Clonazepam	0.5 mg/60 c.	€2,29	0,008 g	€0,69
Fenitoína	100 mg/100 c.	€3,12	0,3 g	€0,09
Lamotrigina	100 mg/56 c.	€26,35	0,3 g	€1,41
Topiramato	100 mg/60 c.	€36,72	0,3 g	€1,84
Diazepam	10 mg/30 c.	€1,92	0,01 g	€0,06
Fenobarbital	50 mg/30 c.	€1,06	0,1 g	€0,07

DDD, dosis diaria definida; SNS; Sistema Nacional de Salud; OMS, Organización Mundial de la Salud.

5.6. Análisis de costes directos de la epilepsia

En la tabla 7 se muestran los costes totales y medios por paciente durante el primer año y de forma anual desglosados por visitas en consultas, ingresos hospitalarios, pruebas diagnósticas y uso de fármacos antiepilépticos.

El coste directo global de los 110 pacientes diagnosticados de epilepsia de novo en 2012 estuvo por encima del millón de euros, que se traduce en 10.293 € por paciente, 2.584,17€ de forma anual y 3.816,06€ durante el primer año.

Tabla 7. Costes directos de la epilepsia para los 110 pacientes diagnosticados en 2012

	N	Precio*, €	Costes globales, €		Coste en el primer año, €		Costes anual, €	
			Total	Por paciente	Total	Por paciente	Total	Por paciente
Consultas externas								
Primeras visitas	110	148	16,280	148	16,280	148	5658.31	51,44
Visitas sucesivas	781	69	53,889	489.90	15,870	144.27	12,972.17	117,93
No programadas	102	69	7,038	63.98	2,760	25.09	1,835.35	16,68
Otros especialistas	7	69	483	4.39	138	1.25	107.64	0,98
Total visitas			77,690	706.27	35,048	318.61	20,573.47	187.03
Ingresos (días)								
Urgencias	116	191	22,156	201.42	18,145	164.95	5,928.58	53,90
Planta	341	652	222,332	2021.20	182,560	1,659.63	71,802.08	652,75
UCI	26	1.346	34,996	318.15	8076	73.42	5747.52	52,25
Total ingresos			279,484	2,540.77	208,781	1,898	83,478.18	758.90
Pruebas								
Analíticas sangre	496	113.73**	56,410	512.82	12,510.30	113.73	13,216.82	120.15
TC	170	76	12,920	117.45	8816	80.15	6486.79	58.97
RM	182	183	33,306	302.78	17,568	159.71	11,310.72	102.82
EEG estándar	246	15	3690	33.55	2190	19.91	1273.01	11.57
Video EEG	15	414	6210	56.45	3726	33.87	1443.57	13.12
EMG	5	35	175	1.59	70	0.64	39.62	0.36
PET	1	866	866	7.87	866	7.87	376.98	3.43
Total pruebas			113,577	1.032,51	45,746.30	415.88	34,147.51	310.42
Total fármacos antiepilépticos ***			661,481.33	6,013.46	130,191.62	1,183.56	146,059.99	1,327.82
TOTAL			1,132,232.41	10,293.02	419,764.92	3,816.06	284,258.70	2,584.17

TC, tomografía computarizada; EEG, electroencefalografía; EMG, electromiografía; UCI, unidad cuidados intensivos; RM, resonancia magnética; PET, tomografía por emisión de positrones.

*Documento Oficial de la Generalitat de Catalunya (DOGC) 2013 ¹²⁰, **Precio medio de la analítica más común para pacientes con epilepsia, ***Según la tabla 6 y los días de administración de cada fármaco

En las figuras 14 y 15 se muestra la distribución de los costes durante el primer año desde el diagnóstico y anuales respectivamente de los pacientes con epilepsia. Se puede observar como durante el primer año el porcentaje de pacientes en los rangos de coste más elevados es mayor que en el coste medio anual, donde hay un mayor porcentaje en el rango de costes entre los 1.000€ y 2.000€.

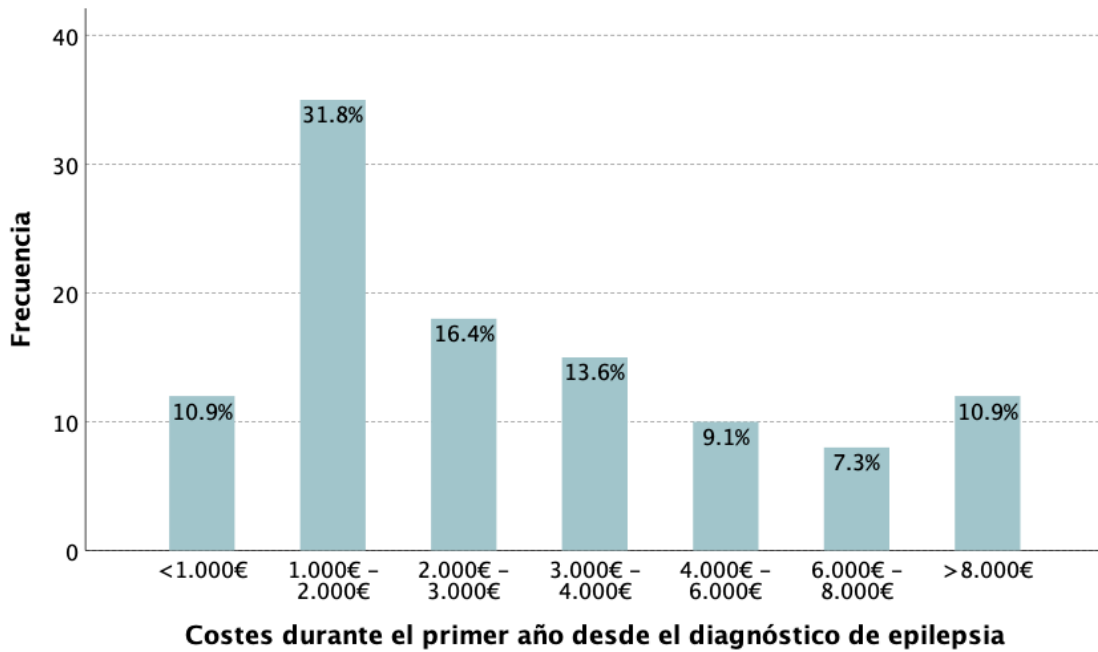


Figura 14. Distribución de los costes directos durante el primer año desde el diagnóstico de la epilepsia

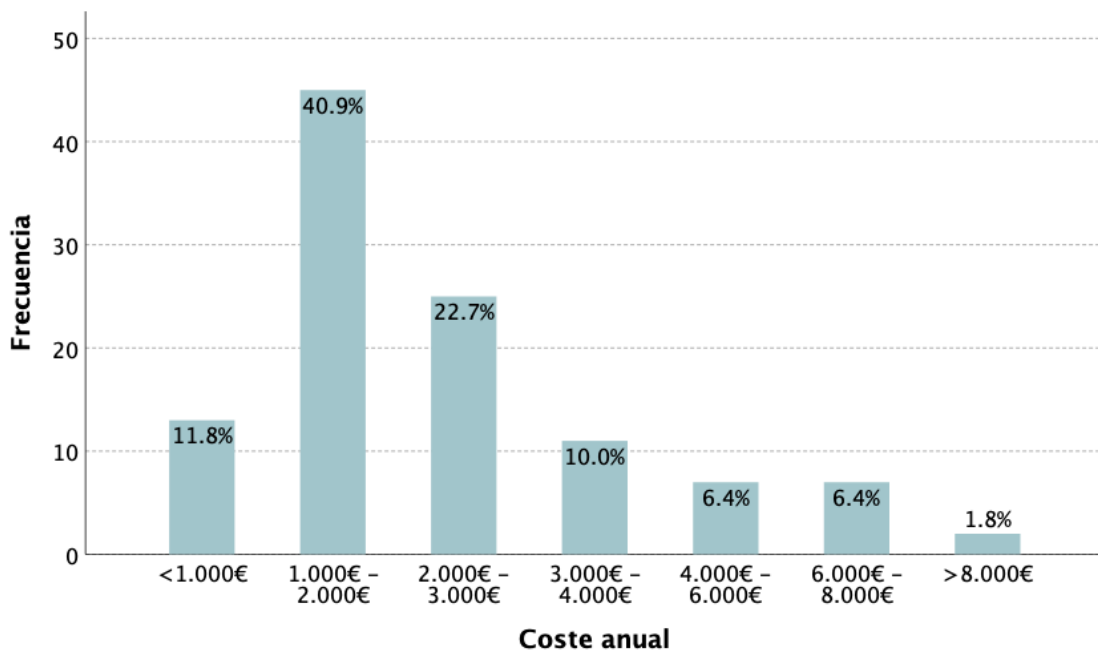


Figura 15. Distribución del coste directo anual de los pacientes con epilepsia

Las figuras 16 y 17 muestran la distribución de los costes según sus componentes. Se puede observar que las componentes con un coste más elevado durante el primer año fueron los ingresos hospitalarios (49,7%) y la administración de FAEs (31%). El coste de los FAEs fue proporcionalmente más alto en los cálculos del coste anual (51,8% de todos los costes directos).

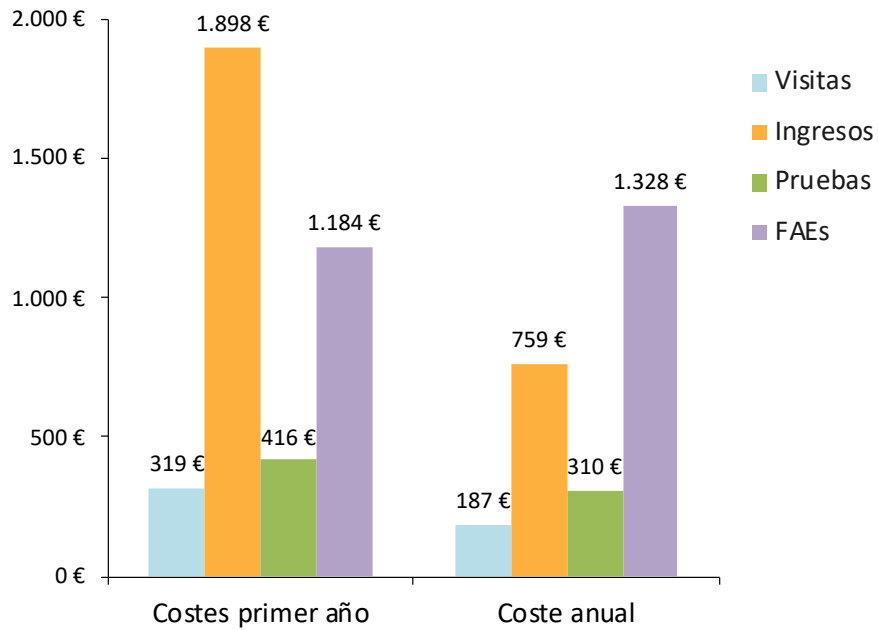


Figura 16. Coste medio por paciente según cada componente analizada. FAEs: Fármacos antiepilépticos.

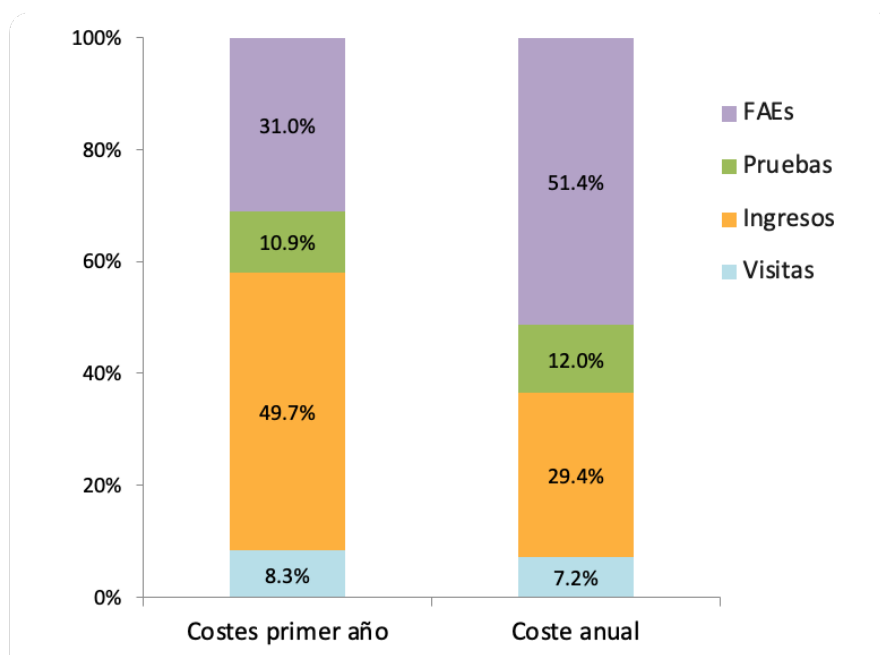


Figura 17. Distribución de costes según cada componente analizada. FAEs: Fármacos antiepilépticos.

Tabla 8. Costes según las características de los pacientes

Variables	Costes, €			
	Primer año	<i>p</i>	Anual	<i>p</i>
Edad de inicio	R: 0,139	0,148	R: 0,087	0,367
Sexo	Hombre	0,926	1976,79	0,748
	Mujer		1973,68	
Comorbilidades previas	No	0,036	1434,53	0,097
	Sí		1976,79	
<u>Tipo de epilepsia</u>				
Focal	2918,75	0,059	2269,31	0,027
Generalizada	1721,96		1324,97	
Focal y generalizada	1514,42		907,37	
Desconocida	1472,83		1339,08	
Epilepsia focal	No	0,007	1291,60	0,004
	Sí		2269,31	
<u>Tipo de epilepsia focal (n=89)</u>				
Temporal	2933,20	0,704	2222,17	0,826
Frontal	2601,11		2219,69	
Otra	2934,83		2269,31	
<u>Etiología</u>				
Estructural	2715,93	0,055	2032,57	0,136
Desconocida	1825,18		1597,92	
<u>Causa específica</u>				
Vascular	2816,22	0,047	1360,91	0,081
Tumoral	3368,69		2309,76	
Post-traumática	1472,44		1163,95	
Cavernoma/malformación arteriovenosa	3032,00		1558,11	
Número de crisis previas	R: 0,059		0,575	
<u>Tipo de crisis</u>				
Inicio focal sin pérdida de conciencia	3172,28	0,224	2410,96	0,137
Inicio focal con pérdida de conciencia	2581,08	0,836	1973,68	0,974
Inicio generalizado	2345,48	0,576	1796,29	0,927
Medicación concomitante	No	<0,001	1403,51	0,003
	Sí		2078,23	
Respondedor a los 6 meses	No	0,081	2936,29	0,002
	Sí		1633,35	
Epilepsia farmacorresistente	No	0,228	1644,88	0,009
	Sí		2896,41	

Se muestra la mediana del coste, a menos que se especifique lo contrario. R, coeficiente de correlación Spearman

Los costes estratificados por características clínicas se muestran en la tabla 8. Las comorbilidades previas, la medicación concomitante, el peor estado funcional, el tipo de epilepsia focal, la causa tumoral y las etiologías metabólica e infecciosa se asociaron con costes más altos en el primer año, mientras que la epilepsia focal, la causa tumoral y la medicación concomitante estuvieron asociadas a un mayor coste anual. La reducción de la frecuencia de crisis durante los 6 primeros meses estuvo asociada con un menor coste anual (figura 18) mientras que la epilepsia fármacorresistente estuvo asociada con costes anuales más elevados (figura 19).

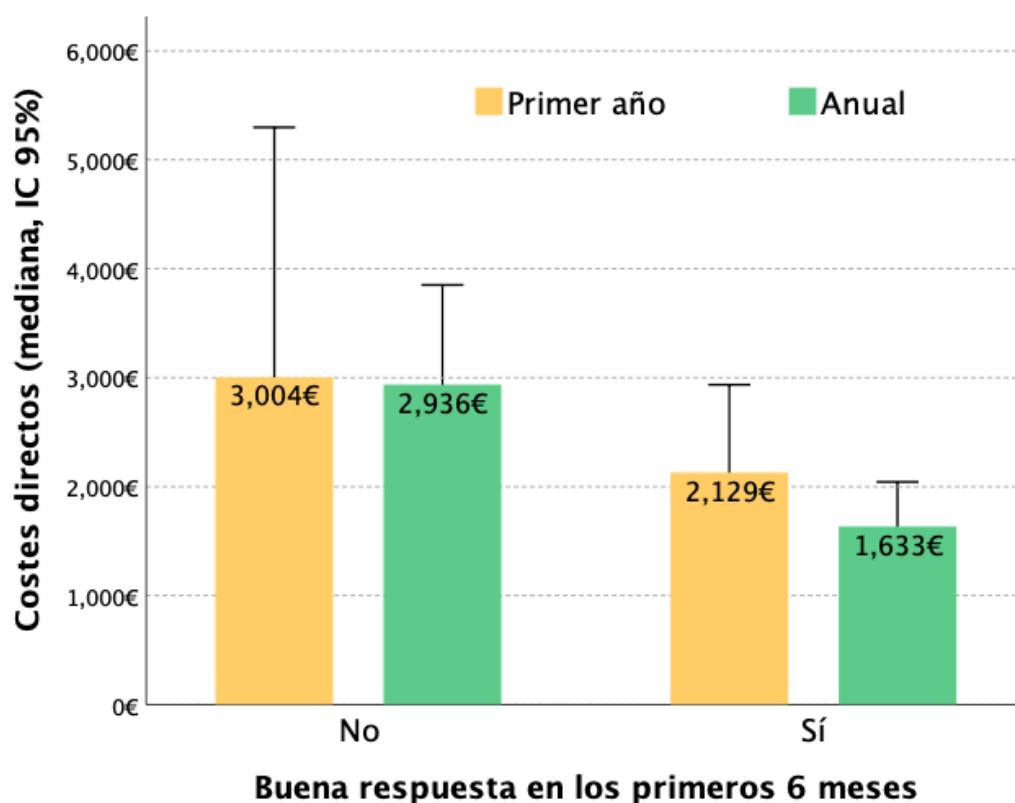


Figura 18. Costes según la respuesta a FAEs de los pacientes a los 6 meses. La respuesta ($\geq 50\%$ de la reducción en la frecuencia de crisis) estuvo asociada de forma significativa con un coste anual más elevado.

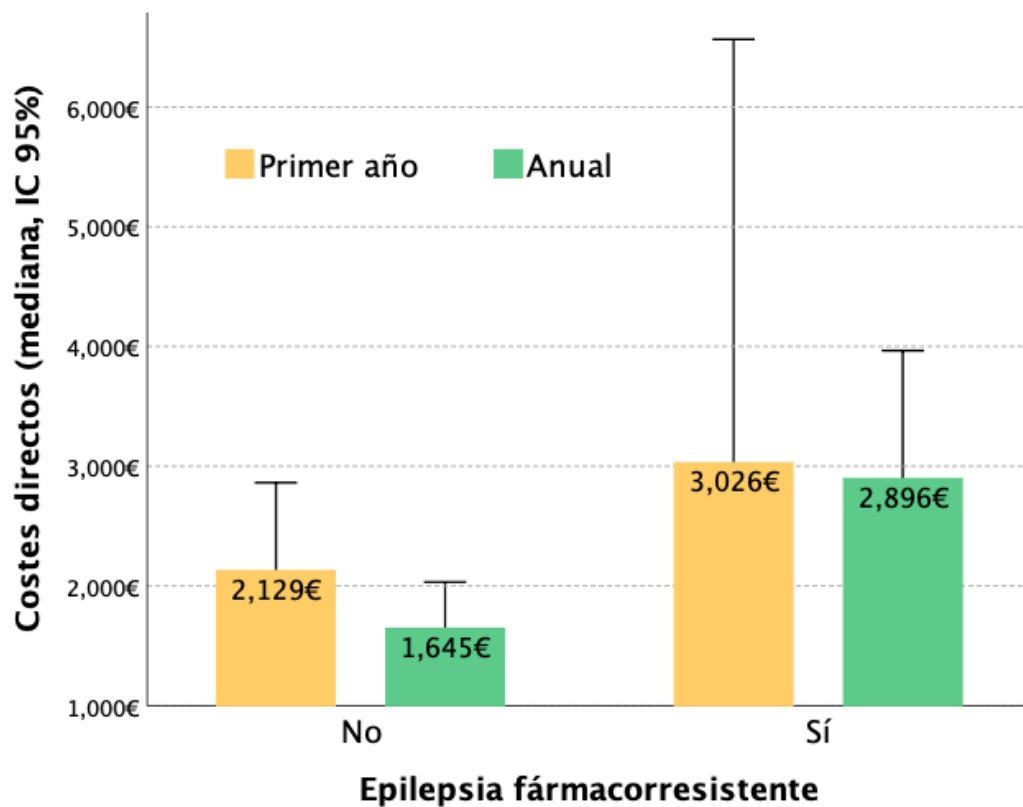


Figura 19. Costes según la fármacorresistencia del paciente con epilepsia

En el análisis de regresión múltiple, sólo la epilepsia focal ($B=0,453$; IC95%, 0,062–0,843; $p=0,024$) y las comorbilidades previas ($B=0,402$; IC95%, 0,025–0,780; $p=0,037$) retenían su significación estadística como predictores independientes de un mayor coste en el primer año. Los predictores independientes de un mayor coste anual fueron la epilepsia focal ($B=0,330$; IC95%, 0,001–0,659; $p=0,049$), y la peor respuesta al tratamiento durante los 6 primeros meses ($B=-0,487$, IC95%, -0,805 to -0,169, $p=0,003$). En la figura 20 se puede observar como la combinación de pacientes con epilepsia focal y comorbilidades previas alcanzan una mediana de 2.919€ en los costes durante el primer año. La figura 21 muestra como el buen control de las crisis en los 6 primeros meses es capaz de reducir el coste de las epilepsias focales en 1.640€.

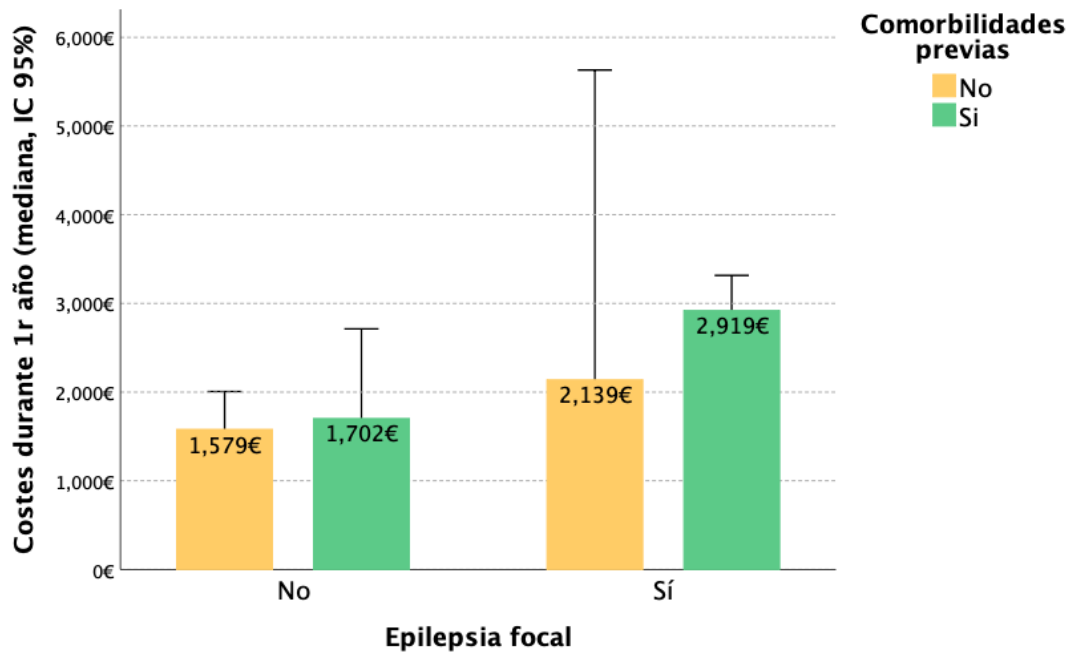


Figura 20. Costes en el primer año según el tipo de epilepsia del paciente y las comorbilidades previas

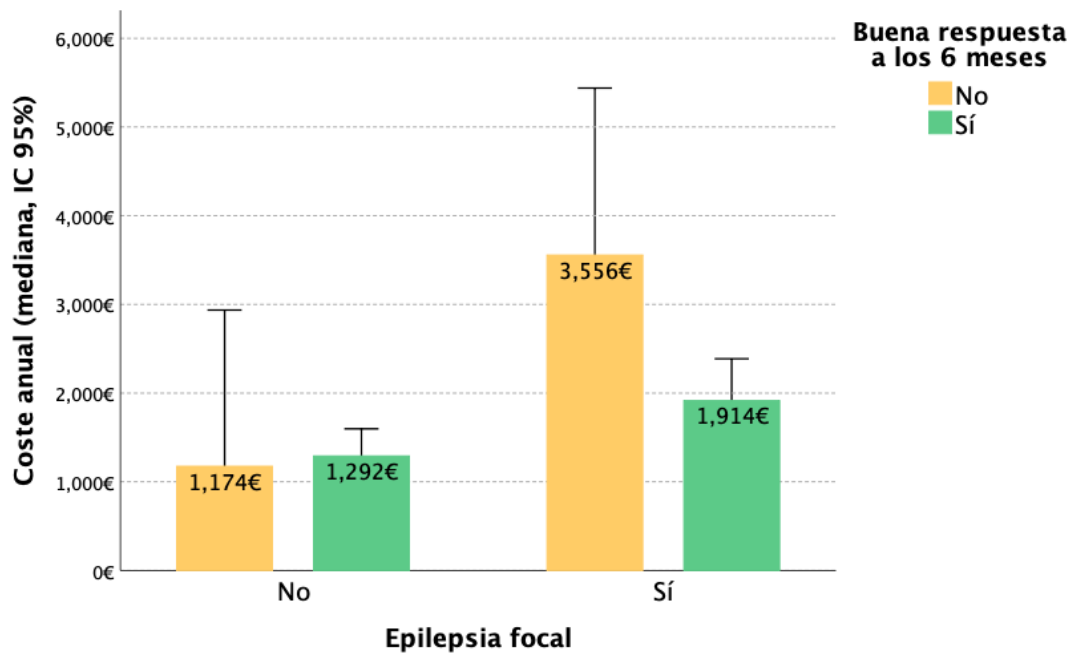


Figura 21. Coste anual según el tipo de epilepsia del paciente y la respuesta al tratamiento en los primeros 6 meses tras el diagnóstico

6. Discusión

6. Discusión

6.1. Incidencia y mortalidad

Hemos realizado el primer estudio epidemiológico nacional en epilepsia de diagnóstico reciente en adultos. Como nuestra área de influencia incluye tanto áreas urbanas como rurales, nuestros resultados podrían ser generalizables a poblaciones más amplias en nuestro país. La incidencia de epilepsia en nuestra área es similar a la reportada por poblaciones con similares características.^{8,45} En general, la mortalidad estuvo aumentada en nuestros pacientes con epilepsia comparando con la población general, con un riesgo más acentuado en el caso de adultos de mediana edad.

Se ha detectado una incidencia de 37,7 casos por 100.000 habitantes por año en nuestra área de estudio, que es algo menor que las tasas descritas por otros países industrializados⁴⁶ y con un alto nivel económico.⁴⁶ La menor incidencia en nuestro estudio podría ser esperable, ya que esos estudios previos^{46,47} incluían además casos pediátricos. En una revisión sistemática de estudios que analizaron la epidemiología de la epilepsia en Europa⁸, se identificaron dos estudios que incluían adultos y describieron tasas más bajas, 24 casos por 100.000 habitantes / año en Finlandia⁴⁸ y 35 por 100.000 habitantes/año en Estonia.⁴⁹ Más recientemente en Italia⁴⁵ se reportó una incidencia anual de 32,7 casos por 100.000 adultos, que se acerca mucho a la nuestra, por lo que una incidencia entre 30 y 40 casos por 100.000 habitantes /año podría ser una buena estimación de nuevos casos de epilepsia en adultos en el área mediterránea europea. En nuestro estudio, la incidencia es algo superior en hombres y aumenta en edades por encima de los 60 años, que estaría en línea con lo mostrado en un estudio reciente de Irlanda.¹⁰ Esto puede ser debido al envejecimiento de la población de los últimos años, con mayor riesgo de sufrir epilepsia vascular o por enfermedad neurodegenerativa.⁵⁰

En nuestra serie, los pacientes con epilepsia tenían casi cuatro veces más probabilidad de fallecer que la población general, con un riesgo más aumentado (con TMEs entre 5 y 7) en los tres primeros años. Estas tasas de mortalidad son más altas que las observadas en países industrializados,^{13-17,52} incluyendo cohortes con seguimiento prolongado^{13,15,17} y que solían incluir pacientes con crisis epilépticas aisladas,^{5,16} salvo en el estudio holandés de Shackleton et al⁵¹ que mostraba una TME de 16 en los dos primeros años.^{13-17,52} No obstante, en la mayoría de estudios, las TMEs aumentaban en los primeros años tras el diagnóstico, como demuestran las tasas entre 3,8 y el 7,3 durante los dos primeros años

en los estudios de Rochester¹³ y Lindsten en Suecia.¹⁶ El diseño de este último es parecido al nuestro con un seguimiento de 10 años. En él, también encontraron que en edades comprendidas entre los 40 y 59 años los pacientes diagnosticados de epilepsia tenían muchas más probabilidades de éxitus que la población general (TME, 10,4). Neligan y cols¹⁷ en Reino Unido y Loiseau y cols¹⁸ en Francia encontraron resultados similares aunque con un solo año de seguimiento. En el estudio llevado a cabo por Chamorro-Muñoz y cols¹² en el sur de España, detectaron una menor TME global (2,11), aunque en su cohorte fue proporcionalmente mayor en pacientes más jóvenes. Aunque el contexto sanitario y epidemiológico en el sur de España es similar al nuestro, los criterios de selección justifican las diferencias entre ambos estudios.

De acuerdo con la literatura la presencia de crisis convulsivas generalizadas aumentaba el riesgo de mortalidad.^{14,16,17} Además de la causa vascular y tumoral, la etiología desconocida, en contraposición a los estudios previos, estuvo asociada con un riesgo de mortalidad que triplicaba la de la población general.^{12, 15-18}

El análisis de supervivencia reveló que la mortalidad entre los pacientes con epilepsia se incrementó de forma constante desde el diagnóstico hasta el tercer año de seguimiento donde alcanzó una tasa del 16,8%. A partir de entonces, el riesgo de fallecer disminuyó y se mantuvo prácticamente estable durante los siguientes 3 años de seguimiento. Forsgen y cols¹⁴ identificaron en su revisión sistemática varios estudios con una mortalidad aumentada en los primeros años tras el diagnóstico.

La edad, la presencia de crisis generalizadas y la causa tumoral fueron predictores independientes de mortalidad. Como era esperado,^{19,20} la edad y la causa tumoral estuvieron asociados con una mayor mortalidad, pero hasta donde sabemos, nuestros hallazgos son novedosos porque muestran que las crisis generalizadas tienen un riesgo de mortalidad más alto, independientemente de la causa y la edad.

En nuestro estudio, el grado funcional medido por la escala mRS, la presencia de comorbilidades o la medicación concomitante,⁵³ aunque estuvieron claramente asociadas con la mortalidad en el análisis univariado, no fueron predictores independiente en el análisis de regresión múltiple. Todas estas variables están muy vinculadas a la edad, que fue el principal predictor de mortalidad en nuestro modelo y, por tanto, no aportaban ninguna contribución significativa al modelo final.

Debido a las limitaciones en el seguimiento fuera de nuestra área de salud de algunos de estos pacientes, es posible que tanto la incidencia como las complicaciones asociadas a la epilepsia estén infraestimadas y, por lo tanto, sean necesarias diferentes cohortes en

diferentes ámbitos nacionales para aproximarnos con mayor precisión a la incidencia y mortalidad de la epilepsia en España.

6.2. Carga económica de la epilepsia

Nuestros hallazgos nos muestran que los costes directos sanitarios de la epilepsia son muy elevados, particularmente durante el primer año tras el diagnóstico. Los ingresos hospitalarios representaron casi la mitad de los costes directos (49,7%) durante ese periodo. El componente con un coste anual más elevado en el seguimiento a largo plazo fueron los fármacos antiepilépticos (51,4%).

El coste medio anual por paciente fue de 2.584,17€, cifra ligeramente superior a los 2100€ del único estudio español que analiza los costes de la epilepsia en general²⁵. Esta diferencia es probablemente atribuible a que en nuestro estudio se analizaban pacientes con epilepsia de diagnóstico reciente en los que se incluía la hospitalización durante el primer año, mientras que en el mencionado estudio²⁵ se analizaron pacientes con epilepsia crónica. No obstante, los costes por paciente indicados en otros tres estudios europeos^{26,54,55} que analizaron los costes en el primer año fueron también más bajos que los obtenidos en nuestra estimación. En el estudio francés²⁶ e italiano⁵⁵, publicados en 2000 y 2004 respectivamente, el componente con mayor coste fue la hospitalización; mientras que en el estudio ruso⁵⁴ de 2016, fue el uso de fármacos antiepilépticos. La distribución de los costes en nuestra serie es similar a la de otras series españolas de pacientes con epilepsia crónica⁵⁶ y refractaria²². El alto coste de los FAEs en nuestro estudio podría ser explicado por el incremento en la prescripción de fármacos nuevos en los últimos años.⁵⁷⁻⁶² Hemos de tener en cuenta que el gasto farmacéutico en España está casi totalmente financiado por el sistema público de salud y, por tanto, los comportamientos de prescripción no están influenciados por restricciones financieras de los pacientes.⁵⁷⁻⁶²

De forma general, tanto el diagnóstico de epilepsia focal como la peor respuesta al tratamiento en los primeros 6 meses fueron predictores independientes de un mayor coste anual en pacientes con epilepsia diagnosticada de novo, mientras que la epilepsia focal y las comorbilidades previas fueron predictores de un mayor coste en el primer año. La relación entre una peor respuesta inicial a los FAEs y un mayor coste es consistente con la mayoría de estudios publicados.^{26,54,63,64}

La epilepsia estructural se asoció de forma independiente con el coste en el estudio español LINCE²³ y el francés de De Zelicourt y cols²⁶. En nuestra serie, el coste de un paciente con epilepsia estructural durante el primer año de diagnóstico fue casi 1.000€ mayor que el de una epilepsia de origen desconocido, aunque no fue estadísticamente significativa. La epilepsia de causa tumoral tuvo un mayor coste que otras causas en la epilepsia estructural, aunque no llegó a ser predictor independiente en nuestro análisis de regresión múltiple. No se observó ninguna relación con la edad, en contraste con el estudio francés donde sí mostraron mayores costes en pacientes diagnosticados a una edad mayor de 60 años²⁶. Esto podría ser debido a que los pacientes de mayor edad normalmente precisaban de estancias hospitalarias más largas. No obstante, en nuestro estudio, el número de días ingresados en el hospital no estuvo influenciado por la edad. La gran carga económica de la epilepsia debería ser contrarrestada por estrategias que consigan lograr un control de las crisis más rápido y efectivo, especialmente en pacientes con epilepsia fármacorresistente.

Basándonos en las estimaciones de nuestro estudio, el coste directo total para el sistema de salud de un paciente con epilepsia en un periodo de 50 años estaría cerca de los 130.000€, y sería mucho mayor en el caso de que la epilepsia fuera refractaria.

La limitación fundamental en este estudio viene derivada de la pérdida de seguimiento de algunos pacientes. No obstante, es incierto saber si al recoger la totalidad de los datos de los pacientes no incluidos, se hubieran obtenidos costes medios superiores o inferiores, ya que se podrían haber perdido las visitas de seguimiento de esos pacientes por varias razones, como el progreso favorable de la epilepsia o el traslado a otra área sanitaria. Además, al ser un estudio de un sólo centro realizado en un hospital de tercer nivel, podríamos haber perdido pacientes con epilepsia no fármacorresistente que no se habrían derivado a nuestro hospital. Por otro lado, el uso de DDDs para estimar los costes de los fármacos podría no ser del todo preciso, ya que no tenemos en cuenta posibles modificaciones de las dosis. Finalmente, el diseño del estudio no nos permitió calcular los costes indirectos, aunque es conocido que los costes sociales de la epilepsia son muy altos debido en parte al bajo nivel de soporte que recibe esta población^{63,65}.

7. Conclusiones

7. Conclusiones

En pacientes adultos con epilepsia de diagnóstico reciente:

1. La incidencia es de 37,7 casos por 100.000 habitantes / año en el área de influencia del Hospital Vall d'Hebron.
2. Las tasas de mortalidad son del 5,5%, 12% y 16,8% en el primer, segundo y tercer año desde su inicio; casi 4 veces superior a la esperada en la población general. La edad, las crisis generalizadas y la etiología tumoral son predictores independientes de una mayor mortalidad.
3. El coste directo anual por paciente es de 2.584 €, alcanzando los 3.816 € en el primer año.
4. El ingreso hospitalario es el principal gasto durante el primer año, mientras que el uso de fármacos antiepilépticos es el principal responsable del coste directo anual. La epilepsia focal, la presencia de comorbilidades previas y una peor respuesta precoz al tratamiento son predictores independientes de un mayor coste sanitario.

8. Líneas de futuro

8. Líneas de futuro

La incidencia estimada en este estudio podría no ser extrapolable al total de nuestro país. Los pacientes que acuden a consultas externas de un hospital de tercer nivel podrían no representar la realidad de la población general, pues las características demográficas y el nivel socio-económico de las diferentes poblaciones podrían hacer variar estas tasas de forma sustancial. Por ello, sería interesante realizar un estudio de incidencia y mortalidad multicéntrico, en el cual deberían recogerse cohortes de hospitales de primer, segundo y tercer nivel con representación de las diferentes áreas geográficas del país.

De esta forma, un estudio longitudinal prospectivo y multicéntrico representando hospitales de diferentes niveles de la totalidad del área geográfica del país nos permitiría tener una visión más real de la carga de la epilepsia, y conocer de forma más aproximada no sólo el coste directo, sino también el producido por una pérdida de productividad, así como los costes sociales y psicológicos de esta enfermedad a nivel nacional.

Hay que investigar también cuales son las mejores estrategias o acciones a implantar en nuestro sistema sanitario para reducir el grado de afectación que provoca esta enfermedad crónica en los pacientes. Alguna de ellas podría ser la inversión en ciertas infraestructuras para que los pacientes con epilepsia puedan beneficiarse de un diagnóstico rápido y poder acceder al tratamiento adecuado en el menor tiempo posible. Un buen control de la epilepsia, aparte de mejorar la calidad del paciente, puede suponer un ahorro importante tanto a nivel hospitalario como a nivel social.

9. Bibliografía

9. Bibliografía

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Helen Cross J, Elger CE, Engel Jr J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Wathern GW, Moshé SL, Perucca E, Sheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475-482. DOI:10.1111/epi.12550.
2. Sheffer 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 Y-H, Xuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 512-521. DOI: 10.1111/epi.13709.
3. EpilepsyDiagnosis.org. Diagnostic Manual. En: <https://www.epilepsydiagnosis.org>. Último acceso: 25 de octubre de 2021.
4. Epilepsy: a public health imperative. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. En: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325440/WHO-MSD-MER-19.2-eng.pdf>. Último acceso: 25 de octubre de 2021.
5. García-Ramos García R, Gil Núñez AC, García Pastor A, Masjuan Vallejo J, Ramírez Moreno JM, Sánchez Sánchez C. Informe FFEN sobre la epilepsia en España. En: http://www.fundaciondelcerebro.es/docs/informe_epilepsia.pdf. Último acceso: 25 de octubre de 2021.
6. Beghi E, Giussani G. Age and the epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology* 2018; 51:216-223. DOI:10.1159/000493484.
7. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota:1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453-468. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb02586.x.
8. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *Eur J Neurol* 2005; 12: 245-253. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2004.00992.x.
9. Loiseau J, Loiseau P, Guyot M, Duche B, Dartigues JF, Aublet B. Survey of seizure disorder in the French Southwest. I. Incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia* 1990; 31:391-396. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1990.tb05493.x.

10. Maloney EM, Chaila E, O'Reilly EJ, Costello DJ. The incidence of first seizures, epilepsy and seizure mimics in a geographically defined area. *Neurology* 2020; 95: e576-e590. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009980.
11. Durá-Travé T, Yoldi-Petri M, Gallinas-Victoriano F. Incidencia de la epilepsia infantil. *An Pediatr* 2007; 67: 37-43. DOI: 10.1157/13108084.
12. Chamorro-Muñoz, M. I., García-Martín, G., Pérez-Errazquin, F., Romero-Acebal, M., García-Rodríguez, A., & Gutiérrez-Bedmar, M. Epidemiological study of mortality in epilepsy in a Spanish population. *Seizure* 2017;46: 19–23. DOI: 10.1016/j.seizure.2017.02.004.
13. Hauser WA, Annegers JF, Elveback LR. Mortality in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1980; 21: 399-412. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1980.tb04088.x.
14. Forsgen K, Hauser WA, Olafsson E, Sander WAS, Sillanpää M, Tomson T. Mortality in epilepsy in developed countries: A review. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl 11): 18-27. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.00403.x.
15. Olafsson E, Hauser A, Gudmundsson G. Long-term survival of people with unprovoked seizures: A population-Based study. *Epilepsia* 1998; 39:89-92. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01279.x.
16. Lindsten H, Nyström L, Forsgren L. Mortality risk in an Adult Cohort with a newly diagnosed unprovoked epilepsy seizure: A population-Based study. *Epilepsia* 2000; 41:1469-1473. DOI: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb00124.x.
17. Neligan A, Bell GS, Johnson AL, Goodridge DM, Shorvon SD, Sander JW. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain* 2011; 134:388-395. DOI: 10.1093/brain/awq378.
18. Loiseau J, Picot MC, Loiseau P. Short-term mortality after a first epileptic seizure: a population-based study. *Epilepsia* 1999; 40:1388-1392. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb02010.x.
19. Faught E, Duh MS, Weiner JR, Guérin A, Cunnington MC, Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality. Findings from the RANSOM Study. *Neurology* 2008; 71: 1572-1578. DOI: 10.1212/01.wnl.0000319693.10338.b9.
20. Keezer MR, Bell GS, Neligan A, Novy J, Sander JW. Cause of death and predictors of mortality in a community-based cohort of people with epilepsy. *Neurology* 2016; 86:704-712. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002390.
21. Beghi E. Addressing the burden of epilepsy: Many unmet needs. *Pharmacological Research* 2016; 107:79-84. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.03.003.

22. Sancho J, Peña P, Rufo M, Palacios G, Masramon X, Rejas J. Health and non-health care resources in the management of adult outpatients with drug-resistant epilepsy in Spain: A cost-of-illness study (LINCE study). *Epilepsy Research* 2008; 81: 176-187. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2008.05.008.
23. Peña P, Sancho J, Rufo M, Martínez S, Rejas J, on behalf of LINCE study collaborative group. Driving cost factors in adult outpatients with refractory epilepsy: A daily clinical practice in clinics of neurology in Spain. *Epilepsy Research* 2009; 83: 133-143. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2008.10.004.
24. Villanueva V, Girón JM, Martín J, Hernández-Pastor LJ, Lahuerta J, Doz M, Cuesta M, Lévy-Bachelot L, Researchers from the ESPERA study. Quality of life and economic impact of refractory epilepsy in Spain: The ESPERA study. *Neurologia* 2013; 28:195-204. DOI: 10.1016/j.nrl.2012.04.012.
25. Pato Pato A, Cebrián Pérez E, Cimas Hernando I, Lorenzo González JR, Rodríguez Constenla I, Gude Sampedro F. Análisis de costes directos, indirectos e intangibles de la epilepsia. *Neurología* 2011; 26: 32-38. DOI: 10.1016/j.nrl.2010.10.002.
26. De Zélicourt M, Buteau L, Fagnani F, Jallon P. The contributing factors to medical cost of epilepsy: an estimation based on a French prospective cohort study of patients with newly diagnosed epileptic seizures (the CAROLE study). *Seizure* 2000; 9: 88-95. DOI: 10.1053/seiz.1999.0364.
27. Cockerell OC, Hart YM, Sander JW, Shorvon SD. The cost of epilepsy in the United Kingdom: an estimation based on the results of two population-based studies. *Epilepsy Res.* 1994;18(3):249-60. DOI: 10.1016/0920-1211(94)90045-0.
28. Rai V, Jetli S, Rai N, Padma MV, Tripathi M. Continuous EEG predictors of outcome in patients with altered sensorium. *Seizure* 2013;22:656-661. DOI: 10.1016/j.seizure.2013.05.002.
29. Maganti R, Gerber P, Drees C, Chung S. Nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy & Behaviour* 2018; 12:572-586. DOI: 10.1016/j.yebeh.2007.12.002.
30. Classen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology* 2004; 62; 1743-1748. DOI: 10.1212/01.wnl.0000125184.88797.62.
31. Pandian JD, Cascino GD, So EL, Manno E, Fulgham JR. Digital video-electroencephalographic monitoring in the neurological-neurosurgical intensive care unit: clinical features and outcome. *Archives of Neurology* 2004; 61; 1090-1094. DOI: 10.1001/archneur.61.7.1090.

32. Claassen J, Jetté N, Chum F, Green R, Schmidt M, Choi H, et al. Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007; 69: 1356-1365. DOI: 10.1212/01.wnl.0000281664.02615.6c.
33. Claassen J, Mayer SA, Kowlaski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology* 2004;62:1743–1748. DOI: 10.1212/01.wnl.0000125184.88797.62.
34. Vohora D, Saraogi P, Yazdani MA, Bhowmik M, Khanam R, Pillai KK. Recent advances in adjunctive therapy for epilepsy: focus on sodium channel blockers as third-generation antiepileptic drugs. *Drugs Today* 2010; 46: 265-277. DOI: 10.1358/dot.2010.46.4.1445795.
35. Perucca E. Antiepileptic drugs: evolution of our knowledge and changes in drug trials. *Epileptic Disord* 2019;21:319-329. DOI: 10.1684/epd.2019.1083.
36. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 2009;42:377-81. DOI: 10.1016/j.jbi.2008.08.010.
37. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the modified Rankin Scale and its use in future stroke trials. *Stroke* 2017; 48:2007-2012. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017866.
38. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsh E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia* 2017; 58:522-530. DOI: 10.1111/epi.13670.
39. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, 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; 51:1069-1077.
40. Idescat. Estimacions de població. Sexe i edat quinquenal. Catalunya, 2016. <http://www.idescat.cat/pub/?id=ep&n=9124&t=201601>. Último acceso: 28 de octubre de 2021.
41. Vandebroucke JP. A shortcut method for calculating the 95 percent confidence interval of the standardized mortality ratio. *Am J Epidemiol* 1982; 115:303-4. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113306.

42. RESOLUCIÓN SLT/353/2013, de 13 de febrero, sobre la revisión de precios públicos correspondientes a los servicios sanitarios que presta el Instituto Catalán de la Salud. CVE-DOGC-B-13051031-2013. DOGC núm.6326, 1.3.3013. ISSN 1988-298X; 2013.
43. Información sobre los productos incluidos en la prestación farmacéutica del SNS <http://www.msbs.gob.es/profesionales/nomenclator.do>; 2021. Último acceso: 28 de octubre de 2021.
44. ATC/DDD Index. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/; 2021. Último acceso: 28 de octubre de 2021.
45. Giussani G, Gricelli C, Mazzoleni F, Cricelli I, Pasqua A, Pecchioli S, Lapi F, Beghi E. Prevalence and incidence of epilepsy in Italy based on a nationwide database. *Neuroepidemiology* 2014; 43: 228-232. DOI: 10.1159/000368801.
46. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 165-170. DOI: 10.1097/01.wco.0000063766.15877.8e.
47. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2011; 77: 1005-1012. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822cfc90.
48. Keränen T, Riekkinen PJ, Sillanpää M (1989). Incidence and prevalence of epilepsy in adults in eastern Finland. *Epilepsia* 1989; 30:413–421. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05320.x.
49. Õun A, Haldre S, Mägi M. Incidence of adult epilepsy in Estonia. *Acta Neurol Scand* 2003; 108:245–251. DOI: 10.1034/j.1600-0404.2003.00121.x
50. Maloney EM, O'Reilly EJ, Costello DJ. Causes and classification of first unprovoked seizures and newly-diagnosed epilepsy in a defined geographical area- an all-comers analysis. *Seizure: European Journal of Epilepsy* 2021; 92:118-127. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.08.016.
51. Shackleton DP, Westendorp RGJ, Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Vandenbroucke JP. Mortality in patients with epilepsy: 40 years of follow up in a Dutch cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 636-640. DOI: 10.1136/jnnp.66.5.636.
52. Neligan A, Bell GS, Shorvon SD, Sander JW. Temporal trends in the mortality of people with epilepsy: A review. *Epilepsia* 2010; 51: 2241-2246. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02711.x.

53. González-Cuevas M, Santamarina E, Toledo M, Quintana M, Sala J, Sueiras M, Guzman L, Salas-Puig J. A new clinical score for the prognosis of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2016; 23: 1534-1540. DOI: 10.1111/ene.13073.
54. Guekht A, Mizinova M, Kaimovsky I, Danilenko O, Bianchi E, Beghi E. The direct costs of epilepsy in Russia. A prospective cost-of-illness study from a single center in Moscow. *Epilepsy & Behaviour* 2016; 64: 122-126. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.08.031.
55. Beghi E, Garattini L, Ricci E, Cornago D, Parazzini F on behalf of the EPICOS Group. Direct cost of medical management of epilepsy among adults in Italy: a prospective cost-of-illness study (EPICOS). *Epilepsia* 2004; 45: 171-178. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.14103.x.
56. Pato Pato A. Evaluation of the direct costs of epilepsy. *Journal of Neurology and Neurosciences* 2013; 4: 1-5. DOI: 10.2823/330.
57. Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B, Sperling MR, Johnson ME, Lu S. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized doubleblind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2014;55:57–66. DOI: 10.1111/epi.12433.
58. Steinhoff BJ, Ben-Menacham E, Ryvlin P, Shorvon S, Kramer L, Satlin A, et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia* 2013;54:1481–9. DOI: 10.1111/epi.12212.
59. French JA, Abou-Khalil BW, Leroy R, Yacoubian EM, Shin P, Hall S, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology*.2011;76:1555–63. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182194bd3.
60. Gil-Nagel A, Elger C, Ben-Menachem E, Halasz P, Lopes-Lima J, Gabbai AA, et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as add-on treatment in patients with focal seizures: integrated analysis of pooled data from double-blind phase III clinical trials. *Epilepsia*. 2013;54:98–107. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03605.x.
61. Stephen LJ, Kelly K, Parker P, BrodieMJ. Adjunctive lacosamide: 5 years clinical experience. *Epilepsy Res*. 2014;108:1385–91. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2014.06.018.
62. Brodie MJ. Practical use of newer antiepileptic drugs as adjunctive therapy in focal epilepsy. *CNS Drugs*. 2015;11:893–904. DOI: 10.1007/s40263-015-0285-4.
63. Allers K, Essue BM, Hackett ML, Muhunthan J, Anderson CS, Pickles K, Scheibe F, Jan S. The economic impact of epilepsy: a systematic review. *BMC Neurology* 2015; 15: 245. DOI: 10.1186/s12883-015-0494-y.

64. Begley CE, Durgin T. The direct cost of epilepsy in the United States: A systematic review of estimates. *Epilepsia* 2015; 56: 1376-1387. DOI: 10.1111/epi.13084.
65. Jędrzejczak J, Majkowska-Zwolińska B, Chudzicka-Bator A, Żerda I, Władysiuk M, Godman B. Economic and social cost of epilepsy in Poland: 5-year analysis. *Eur J Health Econ* 2021; 22: 485-497. DOI: 10.1007/s10198-021-01269-1.

10. Anexos

Anexo 1. Artículo publicado de la primera parte del estudio: Incidencia y mortalidad de la epilepsia

Título: *Incidence and mortality in adults with epilepsy in northern Spain*

Autores: *Quintana M, Sánchez-López J, Mazuela G, Santamarina E, Abraira L, Fonseca E, Seijo I, Álvarez-Sabín J, Toledo M.*

Revista, Año, Volumen, páginas: *Acta Neurol Scand, 2021, 143, 27-33.*

doi: *10.1111/ane.13349*

PMID: *32969054*

Incidence and mortality in adults with epilepsy in northern Spain

Manuel Quintana  | Javier Sánchez-López | Gonzalo Mazuela | Estevo Santamarina | Laura Abraira  | Elena Fonseca  | Iván Seijo | Jose Álvarez-Sabin | Manuel Toledo 

Epilepsy Unit, Neurology Department, Medicine Department, Vall d'Hebron University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Correspondence

Manuel Toledo, Epilepsy Unit, Neurology Department, Vall d'Hebron University Hospital, P. de la Vall d'Hebron, 119-129 08035 Barcelona, Spain.
Email: mtoledo@vhebron.net

Funding information

This research did not receive any grant from the public, commercial, or non-for-profit sector funding agencies.

Objectives: We aimed to determine the regional incidence and mortality of adult epilepsy, compare mortality rates with the expected in the general population, and identify predictors of shorter survival.

Materials and Methods: We included all consecutive newly diagnosed epilepsy visited at a university hospital in Spain throughout 2012. We collected all relevant clinical data up to December 2018. We analyzed the incidence of epilepsy in our catchment area, studied mortality rates, and explored factors predictive of shorter survival.

Results: The annual incidence of epilepsy among adults was 37.7 cases/100,000 inhabitants. We studied 110 patients with newly diagnosed epilepsy. Mean age was 52.6 years, and 53.6% were men. Eighty-nine patients (80.9%) had focal epilepsy, 50 (45.5%) had a structural etiology, and 45 (40.9%) had an unknown cause. Nineteen patients died over a median follow-up of 5.3 years. Mortality was almost four times higher than expected in general population and was increased in patients aged 40-59 years. Mortality rates were 5.5%, 12%, and 16.8% in the first, second, and third year, after which they remained stable to the end of follow-up. Independent predictors of mortality were age ($p = 0.001$), tumor-related epilepsy ($p = 0.003$), and generalized seizures ($p = 0.020$).

Conclusions: There is a high incidence of epilepsy among adults in our geographic area, with a mortality rate quadrupling that expected for the general population. Age, generalized seizures, and tumor-related epilepsy are independently associated with a higher risk of death.

KEYWORDS

epidemiology, epilepsy, incidence, mortality, quality of life, seizure

1 | INTRODUCTION

According to a recent report by the World Health Organization,¹ epilepsy is one of the most common neurologic diseases worldwide, with an estimated prevalence of 50 million cases. Patients with epilepsy are three times more likely to die than the general population.¹ The estimated global incidence of epilepsy is 61.4 cases per

100,000 inhabitants a year, although rates are lower in more developed countries.¹

One of the largest epidemiologic studies of epilepsy to date found an incidence of 44 cases per 100,000 population.² In Europe, the incidence in adults has been reported at between 24 and 56 cases,³ while closer to our region, in southwest France, the rate is 71 cases per 100,000 population, but this includes single seizures.⁴

Although epilepsy affects a large part of the population, few studies have analyzed its incidence and mortality in Spain. According to the national epilepsy report published by the Spanish Foundation of Neurological Diseases (FEEN),⁵ between 12,400 and 22,000 cases of epilepsy are diagnosed each year in Spain. This corresponds to an annual incidence of between 31 and 57 cases per 100,000 inhabitants, with higher rates in children, adolescents, and the elderly. Based on the findings of a literature review published in 2018,⁶ just one study has analyzed the incidence of epilepsy in Spain.⁷ The authors analyzed rates in children under 15 years of age and detected a rate of 62 new cases a year per 100,000 inhabitants. No studies analyzing the incidence of epilepsy in adults in Spain were detected. Chamorro-Muñoz et al⁸ studied patients treated at an outpatient epilepsy clinic in southern Spain, but did not report incidence rates. Studies of incident cases would improve our understanding of how epilepsy impacts patients with a recent diagnosis.

Regarding the risk of mortality in epilepsy patients, Chamorro-Muñoz et al⁸ reported a mortality rate of 9.69 per 1000 patient-years. This corresponds to a standardized mortality ratio (SMR) of 2.1 (95% confidence interval [CI], 1.8–2.5), which is approximately twice the rate that would be expected for the general population in the same area. SMR has also been studied in other parts of the world,^{9–14} with rates ranging between 1.6 and 9.3, but to our knowledge, no studies to date have analyzed SMRs associated with epilepsy in a Spanish population. Finally, only a few studies worldwide^{15,16} have explored associations between different patient characteristics and increased risk of mortality in a whole cohort of epilepsy patients with a recent diagnosis.

The aims of this study were to estimate the incidence of epilepsy in adults in the area served by our hospital, determine mid-term mortality in newly diagnosed patients, compare mortality rates with expected rates for the general population in the area, and study predictors of an increased risk of mortality.

2 | METHODS

We conducted a longitudinal retrospective observational study of patients with a recent epilepsy diagnosis. The study population comprised outpatients seen at the epilepsy unit at Vall d'Hebron University Hospital in Barcelona, Spain in 2012. To be included, patients had to be aged 16 years or older from the hospital health influence area, have been newly diagnosed with epilepsy according to the latest definition of the International League Against Epilepsy,¹⁷ and have been followed for at least 3 years, unless they had died during this period or been discharged because of good disease control. The diagnosis of epilepsy was based on clinical features and supported with EEG and MRI scans. The MRI study was performed using the epilepsy study protocol (1.5 T or 3 T). Patients with an obvious lesion related to the epileptic source did not receive further MRI studies ($n = 30$). The EEG study was performed in all patients and using activation methods (hyperventilation and intermittent photic stimulation) when indicated. In unclear cases, the patients received a

TABLE 1 Baseline clinical characteristics of epilepsy patients included in the study

Baseline characteristics	N = 110
Age, mean \pm SD, y	52.6 \pm 19.6
Male sex	59 (53.6%)
Previous comorbidities	
Neurologic	44 (40%)
Psychiatric	22 (20%)
Sleep-related	5 (4.5%)
Systemic	71 (64.5%)
Type of epilepsy	
Focal	89 (80.9%)
Generalized	13 (11.8%)
Focal/generalized	2 (1.8%)
Unknown	6 (5.5%)
Location (focal) ($n = 89$)	
Frontal	36 (40.4%)
Occipital	4 (4.5%)
Parietal	3 (3.4%)
Temporal	38 (42.7%)
Multifocal	1 (1.1%)
Indeterminate	7 (7.9%)
Etiology	
Unknown	45 (40.9%)
Structural	50 (45.5%)
Metabolic	7 (6.6%)
Infectious	7 (6.6%)
Autoimmune	1 (0.9%)
Specific cause ($n = 65$)	
Vascular	28 (43.1%)
Tumor	14 (21.5%)
Post-traumatic	8 (12.3%)
Cavernoma/arteriovenous malformation	7 (10.8%)
Malformation of cortical development	3 (4.6%)
Mesial temporal sclerosis	1 (1.5%)
Other	4 (6.2%)
Number of seizures before diagnosis	
Median (IQR) (range)	2 (1–4) (1–50)
Type of seizure	
Focal without loss of consciousness	20 (18.2%)
Focal with loss of consciousness	52 (46.4%)
Generalized ^a	42 (38.2%)
Unknown	1 (0.9%)
Previous mRS score	
Median (range)	1 (0–4)

Note: Data shown as number (%) of patients unless otherwise specified. Abbreviations: IQR, interquartile range; mRS, modified Rankin scale; SD, standard deviation.

^aGeneralized includes focal seizures with bilateral evolution and primary generalized convulsive seizures.

long-term video-EEG monitoring. Exclusion criteria were a previous history of epilepsy, presence of acute symptomatic seizures, a diagnosis of non-epileptic events, missing data in the electronic medical records, and loss to follow-up within 3 years of diagnosis for reasons other than death or discharge for good disease control. The study data were entered and processed in a database approved by the hospital's ethics committee (PR (AG) 345/2011).

Data were collected for all patients newly diagnosed with epilepsy in 2012 and followed up to 2018. A record was made of all medical episodes that had occurred at any of the healthcare facilities in our catchment area. Study variables included sociodemographic characteristics (sex, age), substance abuse (tobacco, alcohol, drugs), risk factors (surgery, central nervous disease, anoxia, febrile seizures, etc.), comorbidities (neurologic, psychiatric, sleep-related, systemic, other), previous seizures (number, type, date), premorbid functional status according to the modified Rankin Scale (mRS) for neurologic disability,¹⁸ follow-up duration, and date and cause of death.

Incidence was calculated as the number of new cases per 100,000 inhabitants a year based on the number of outpatients newly diagnosed with epilepsy at the epilepsy unit in 2012; the reference population of our hospital comprised the 368,940 inhabitants aged 16 years and older.

SMRs were calculated to compare deaths observed in the group of patients with epilepsy with expected deaths for the general population in the same area. The SMR is the ratio of observed deaths in the study population to expected age- and sex-specific deaths in the general population. To calculate this ratio, we determined the number of person-years of observation and obtained the necessary information on age- and sex-specific deaths for 2016 from the Statistical Institute of Catalonia.¹⁹ The confidence intervals (CIs) for the SMRs were calculated using the Vandenbroucke method.²⁰ SMRs with a 95% CI that did not cross 1 were considered statistically significant.

Survival tables were used to assess mortality during follow-up. Kaplan-Meier curves were built and the log-rank test used to compare categorical variables. Simple Cox regression models were used to investigate associations with numerical variables. Independent predictors of mortality were explored using a multiple Cox regression model in which variables with a significance level of $p < 0.1$ in the univariate analysis were included using forward stepwise selection.

The data analysis was performed using the statistical package IBM SPSS Statistics 22.0. P-values below 0.05 were considered to be statistically significant for all comparisons.

3 | RESULTS

3.1 | Incidence and SMR

Overall, 139 adults aged 16 years or older were newly diagnosed with epilepsy in 2012; this corresponds to an annual incidence of 37.7 cases per 100,000 inhabitants in the catchment area of our hospital.

For the present study, we analyzed data for 110 patients with complete follow-up. Mean \pm SD age was 52.6 ± 19.6 years (range, 16–90 years), and 53.6% of the population was male. Six patients reported single seizures prior to consultation and five reported family history of seizures. The other main characteristics are summarized in Table 1. Of note, 89 patients (80.9%) had focal epilepsy, which involved the temporal lobe in 42.7% of cases and the frontal lobe in 40.4%. Fifty cases (45.5%) had a structural etiology, and the specific cause was vascular in most cases.

Median follow-up was 5.3 years (interquartile range, 3.3–5.8 years). Nineteen patients died during follow-up: one of status epilepticus, eight of cancer, two of cerebrovascular disease, two of heart disease, and one each of infection, gastrointestinal bleeding, leukoencephalopathy, intestinal occlusion, sudden death, and an unknown cause.

TABLE 2 Standardized mortality ratios (SMRs) for patients with epilepsy stratified by sex and age

Sex	Age-group	Person-years	Deaths		SMR	95% CI
			Observed	Expected		
Overall	All	494	19	4.9	3.9	2.4–5.9
	16–39 y	170	0	0.1	–	–
	40–59 y	154	9	0.3	27.3	12.4–48
	≥ 60 y	170	10	5.3	1.9	0.9–3.2
Male	All	262	12	2.7	4.5	2.3–7.4
	16–39 y	79	0	0	–	–
	40–59 y	91	8	0.3	30.8	13.1–55.8
	≥ 60 y	92	4	3.2	1.3	0.3–2.8
Female	All	232	7	2.2	3.2	1.3–5.9
	16–39 y	91	0	0	–	–
	40–59 y	63	1	0.1	11.1	0–43.6
	≥ 60 y	78	6	2.2	2.7	1–5.2

Abbreviations: CI, confidence interval; SMR, standardized mortality rate.

Characteristics	Person-years	Deaths		SMR	95% CI
		Observed	Expected		
Type of epilepsy					
Focal	412	13	4.0	3.2	1.7-5.2
Generalized	53	4	0.5	7.7	2-17.0
Focal/generalized	11	0	0.1	---	---
Unknown	18	2	0.2	11.3	1.1-32.4
Type of seizure					
Focal without loss of consciousness	90	2	0.9	2.3	0.2-6.5
Focal with loss of consciousness	224	7	2.2	3.2	1.3-6.0
Generalized ^a	187	11	1.8	6.0	3.0-10.0
Etiology					
Structural	226	10	2.2	4.5	2.1-7.7
Unknown	194	6	1.9	3.1	1.1-6.2
Other	62	2	0.609	3.3	0.3-9.4
Specific cause					
Vascular	115	7	1.130	6.2	2.5-11.6
Tumor-related	52	5	0.511	9.8	3.1-20.2
Post-traumatic	44	0	0.432	—	—
Cavernoma/ arteriovenous malformation	38	0	0.373	—	—

TABLE 3 Standardized mortality ratios (SMRs) stratified by epilepsy characteristics

Abbreviations: CI, confidence interval; SMR, standardized mortality rate.

^aGeneralized includes focal seizures with bilateral evolution and primary generalized convulsive seizures.

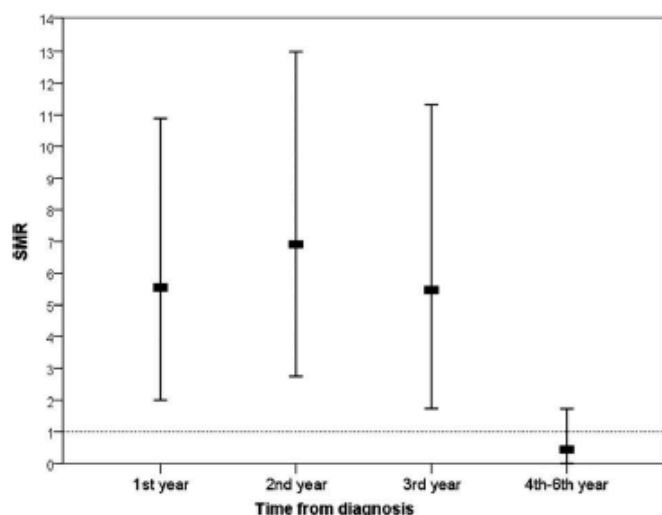


FIGURE 1 Risk of mortality in patients with epilepsy compared with the general population according to time from diagnosis

We obtained a total of 494 person-years for the whole follow-up period to determine whether mortality in patients newly diagnosed with epilepsy was increased compared with the general population. The overall SMR calculated for the cohort of epilepsy patients aged 16 years and older was 3.9 (95% CI, 2.4-5.9) (Table 2). The ratio was

significantly increased in both men (SMR, 4.5) and women (SMR, 3.2). No deaths were observed in patients younger than 40 years, but the SMR was very high (27.3) in patients aged between 40 and 59 years. Patients aged 60 years and over, by contrast, had an SMR of just 1.9, that is, they were not quite twice as likely to die as members of the general population. Women in this group, however, had a higher risk (SMR, 2.7; Table 2).

SMRs stratified by epilepsy characteristics are shown in Table 3. Focal epilepsy (SMR, 3.2), generalized epilepsy (SMR, 7.7), and unknown epilepsy (SMR, 11.3) were all associated with increased mortality. Although the SMRs were increased in these last two cases, the 95% CIs were wide due to the small number of patients in these groups. Patients with generalized seizures were six times more likely to die than members of the general population. Complex partial seizures (SMR, 3.2) but not simple partial seizures (SMR, 2.3) were also associated with an increased risk of mortality. The analysis stratified by etiology showed significantly increased SMRs in patients with vascular (SMR, 6.2) and tumor-related epilepsy (SMR, 9.8).

As shown in Figure 1, the SMRs were significantly increased over the 3 years following diagnosis, with respective values of 5.6, 6.9, and 5.5. From year 4 onward, patients with epilepsy were no longer at increased risk of dying prematurely (SMR, 0.4).

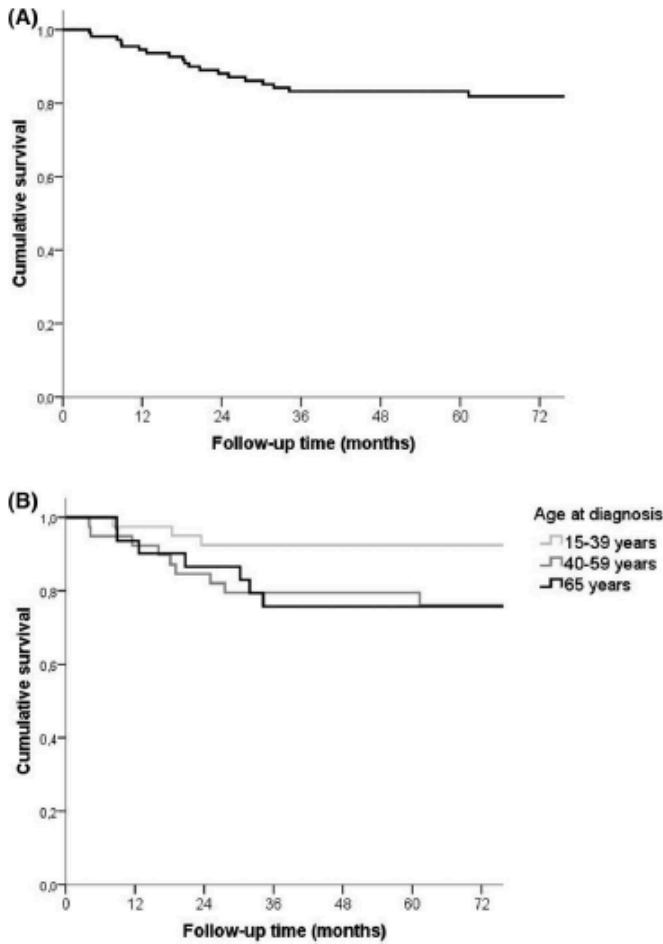


FIGURE 2 Survival curve for adults with newly diagnosed epilepsy, shown for overall group (A) and by age-group (B)

3.2 | Factors associated with mortality

The survival analysis showed that the risk of mortality was increased in the first and second years of follow-up, with respective rates of 5.5% and 12% (Figure 2). The rate for the third year was 16.8%, and only one death occurred during the rest of the follow-up period.

Factors significantly associated with mortality in the univariate analysis were age ($p = 0.004$), systemic comorbidities ($p = 0.049$), pre-morbid functional status (mRS score, $p = 0.005$), tumor-related epilepsy ($p = 0.029$), and concomitant medication ($p = 0.006$) (Table 4). The independent predictors of mortality in the multiple Cox regression analysis were older age (HR: 1.057; 95% CI: 1.024–1.090; $p = 0.001$), tumor-related etiology (HR: 6.113; 95% CI: 1.849–20.205; $p = 0.003$), and generalized seizures (HR: 3.130; 95% CI: 1.198–8.178; $p = 0.020$).

4 | DISCUSSION

We have conducted the first epidemiological study of newly diagnosed epilepsy in adults in Spain. As the study area includes urban and rural populations, our findings might be generalizable to larger populations in the region. The incidence of epilepsy in our area is

TABLE 4 Mortality rates according to different patient characteristics.

Characteristic	Mortality		p
	No (n = 91)	Yes (n = 18)	
Male sex	47 (51.6%)	12 (63.2%)	0.348
Age, mean ± SD, y	47.8 ± 19.5	56.2 ± 19.0	0.004
Previous comorbidities	74 (81.3%)	17 (94.4%)	0.225
Neurologic	38 (41.7%)	6 (31.6%)	0.464
Psychiatric	17 (18.7%)	5 (26.3%)	0.449
Sleep-related	5 (5.5%)	0 (0%)	0.314
Systemic	55 (60.4%)	16 (84.2%)	0.049
Previous mRS score, median (IQR)	0 (0–1)	1 (0–2)	0.005
Type of epilepsy			
Focal	76 (83.5%)	13 (68.4%)	0.249
Generalized	9 (9.9%)	4 (21.1%)	
Focal and generalized	2 (2.2%)	0 (0%)	
Unknown	4 (4.4%)	2 (10.5%)	
Location of focal epilepsy (n = 89)			
Temporal	32 (42.1%)	6 (46.2%)	0.186
Frontal	32 (42.1%)	4 (30.8%)	
Other	12 (15.8%)	3 (23.1%)	
Etiology			
Structural	40 (45.5%)	10 (55.6%)	0.594
Unknown	35 (39.8%)	6 (33.3%)	
Other	13 (14.8%)	2 (11.1%)	
Specific cause			
Vascular	21 (23.9%)	7 (38.8%)	0.174
Tumor-related	9 (10.2%)	5 (27.8%)	0.029
Post-traumatic	8 (9.1%)	0 (0%)	0.196
Cavernoma/arteriovenous malformation	7 (8.0%)	0 (0%)	0.230
Number of previous seizures, median (IQR)	2 (1–4)	2 (1–4)	0.400
Type of previous seizures			
Focal without loss of consciousness	18 (19.8%)	2 (10.5%)	0.425
Focal with loss of consciousness	44 (48.4%)	7 (36.8%)	0.493
Generalized ^a	31 (34.1%)	11 (57.9%)	0.092
Concomitant medication	56 (61.5%)	18 (94.7%)	0.006

Note: Data shown as number (%) of patients unless otherwise specified. Abbreviations: IQR, interquartile range; SD, standard deviation.

^aGeneralized includes focal seizures with bilateral evolution and primary generalized convulsive seizures.

similar to that reported for populations with similar characteristics.^{3,21} Overall, mortality was increased among patients with epilepsy compared with the general population and markedly increased in the case of middle-aged adults.

We detected an incidence of 37.7 cases per 100,000 inhabitants per year in our study area, which is somewhat lower than rates reported for industrialized countries²² and countries with a high economic level.²³ This is, however, to be expected as the previous studies included pediatric cases. A systematic review of studies analyzing the epidemiology of epilepsy in Europe³ identified two studies that analyzed incidence rates in adults, and they both reported somewhat lower rates than in our study (25 cases per 100,000 inhabitants a year in Finland and 35 per 100,000 inhabitants a year in Estonia). Another more recent study of epilepsy in Italy²¹ reported an annual incidence of 32.7 cases per 100,000 adults. This rate is close to that observed in our population, suggesting that a rate of between 30 and 40 cases per 100,000 inhabitants a year might be a good estimate of the number of newly diagnosed adult epilepsy cases in the European Mediterranean.

In our series, epilepsy patients were almost four times more likely to die than members of the general population and this risk was significantly increased (with SMRs between 5 and 7) for the first three years following diagnosis. These mortality rates are lower than obtained in the Dutch cohort study by Shackleton et al²⁴ (SMR 16 in the first two years), but higher than those reported for other developed countries;^{9–13,25} most of these studies had longer follow-up periods^{9,11,13} or also included patients who had experienced a single seizure and did not have a definitive diagnosis of epilepsy.^{11,12} In most cases, these studies also detected increased SMRs in the early years of diagnosis, such as 3.8 for the first two years in the Rochester study⁹ and 7.3 and 5.4 for the first and second years in the Swedish study by Lindsten et al.¹² This second study is the closest to ours in terms of design. It had a follow-up time of 10 years and also found that patients aged between 40 and 59 were much more likely to die than similarly aged members of the general population (SMR, 10.4). Similar results have been reported by Neligan et al¹³ for the United Kingdom and Loiseau et al¹⁴ for southern France, although in this second study, the patients were only followed for 1 year. The study conducted by Chamorro-Muñoz et al⁸ in southern Spain, which had a similar follow-up duration to ours and was also performed in an outpatient setting, detected an SMR of 2.11, but this lower rate can probably be explained by differences in patient selection. In our series, mortality was most marked in middle-aged adults, whereas in the study by Chamorro-Muñoz et al, it was higher in the younger age-groups.

In our study, mortality was increased in patients with generalized seizures and, coinciding with previous reports,^{10,12,13} patients with vascular or tumor-related epilepsy. Unknown epilepsy was also associated with a high risk of mortality, with the rate tripling that expected for the general population. In this case, our findings contrast with previous reports.^{8,11–14}

The survival analysis showed that the mortality risk among epilepsy patients increased steadily from the time of diagnosis to year 3, where it reached a rate of 16.8%. The risk then decreased and remained practically stable over the next 3 years of follow-up. Forsgen et al¹⁰ also identified several studies in their systematic

review reporting significantly increased mortality in the early years of diagnosis.

Age, the presence of generalized seizures, and tumor-related epilepsy were all independent predictors of mortality in our series. As expected according to previous studies,^{15,16} age was associated with increased mortality, but no studies to our knowledge have analyzed the association between mortality and seizure type or etiology. Our findings in this respect are thus novel and show that patients with generalized seizures have an increased risk of mortality, independently of the other factors described above. In our study, mRS scores, which are useful for predicting outcomes in patients with epilepsy,²⁶ while strongly associated with mortality in the univariate analysis, were not an independent predictor in the multiple regression analysis. This was also the case for systemic comorbidities and concomitant medication. All these variables are closely linked to age (the strongest predictor of mortality in our model) and as such, their inclusion did not make any significant contributions to the final model.

Our study has some limitations. We may have missed out on patients who were not treated at the epilepsy unit for a number of reasons, perhaps because they died during hospitalization or had sought emergency care outside our area for a spontaneous seizure that subsequently resolved. Thus, the actual incidence of epilepsy in our study area is therefore probably higher than estimated, and this underestimation may somehow have affected our mortality analysis. Larger samples from different regions are needed to obtain a more accurate estimate of epilepsy incidence and mortality rates in Spain.

5 | CONCLUSIONS

The incidence of adult epilepsy in northern Spain is 37.7 cases per 100,000 inhabitants a year. Mortality in this population is four times higher than in the global population and is markedly increased in middle-aged patients. Age, generalized seizures, and tumor-related epilepsy are all independent predictors of increased mortality in epilepsy patients.

ACKNOWLEDGEMENT

No other acknowledgment to be declared.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare related to this publication.

AUTHOR CONTRIBUTION

Manuel Quintana, Javier Sánchez-López, Gonzalo Mazuela, Estevo Santamarina, Laura Abaira, Elena Fonseca, and Manuel Toledo have made substantial contributions to conception and design, data acquisition, and analysis and interpretation of data.

Manuel Quintana, Gonzalo Mazuela, Estevo Santamarina, José Alvarez-Sabín, and Manuel Toledo have been involved in drafting and/or critically revising the manuscript for important intellectual content.

Manuel Quintana, Javier Sánchez-López, Gonzalo Mazuela, Estevo Santamarina, Laura Abraira, Elena Fonseca, Ivan Seijo, José Álvarez-Sabín, and Manuel Toledo gave final approval of the manuscript version to be published.

Manuel Quintana, Javier Sánchez-López, Gonzalo Mazuela, Estevo Santamarina, Laura Abraira, Elena Fonseca, Ivan Seijo, José Álvarez-Sabín, and Manuel Toledo agreed to be accountable for all the aspects of the work.

ETHICAL STATEMENT

We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID

Manuel Quintana  <https://orcid.org/0000-0003-0288-9088>

Laura Abraira  <https://orcid.org/0000-0002-5119-7929>

Elena Fonseca  <https://orcid.org/0000-0002-3895-1237>

Manuel Toledo  <https://orcid.org/0000-0003-1550-3316>

REFERENCES

- World Health Organization. *Epilepsy: a public health imperative*. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*. 1993;34:453–468.
- Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *Eur J Neurol*. 2005;12:245–253.
- Loiseau J, Loiseau P, Guyot M, Duche B, Dartigues JF, Aublet B. Survey of seizure disorders in the French Southwest. I. Incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1990;31:391–396.
- García-Ramos García R, Gil Núñez AC, García Pastor A, Masjuan Vallejo J, Ramírez Moreno JM, Sánchez Sánchez C. Informe FFEN sobre la epilepsia en España. http://www.fundaciondelcerebro.es/docs/informe_epilepsia.pdf Accessed May 9, 2020
- García-Martin G, Serrano-Castro PJ. Epidemiología de la epilepsia en España y Latinoamérica. *Rev Neurol*. 2018;67:249–262.
- Durá-Travé T, Yoldi-Petri M, Gallinas-Victoriano F. Incidencia de la epilepsia infantil. *An Pediatr*. 2007;67:37–43.
- Chamorro-Muñoz MI, García-Martín G, Pérez-Erazquin F, Romero-Acebal M, García-Rodríguez A, Gutiérrez-Bedmar M. Epidemiological study of mortality in epilepsy in a Spanish population. *Seizure*. 2017;46:19–23.
- Hauser WA, Annegers JF, Elveback LR. Mortality in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1980;21:399–412.
- Forsgren K, Hauser WA, Olafsson E, Sander WAS, Sillanpää M, Tomson T. Mortality in epilepsy in developed countries: A review. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl 11):18–27.
- Olafsson E, Hauser A, Gudmundsson G. Long-term survival of people with unprovoked seizures: A population-Based study. *Epilepsia*. 1998;39:89–92.
- Lindsten H, Nyström L, Forsgren L. Mortality risk in an Adult Cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure: A population-Based study. *Epilepsia*. 2000;41:1469–1473.
- Neligan A, Bell GS, Johnson AL, Goodridge DM, Shorvon SD, Sander JW. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain*. 2011;134:388–395.
- Loiseau J, Picot MC, Loiseau P. Short-term mortality after a first epileptic seizure: a population-based study. *Epilepsia*. 1999;40:1388–1392.
- Faught E, Duh MS, Weiner JR, Guérin A, Cunnington MC. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality. Findings from the RANSOM Study. *Neurology*. 2008;71:1572–1578.
- Keezer MR, Bell GS, Neligan A, Novy J, Sander JW. Cause of death and predictors of mortality in a community-based cohort of people with epilepsy. *Neurology*. 2016;86:704–712.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475–482.
- Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the modified Rankin Scale and its use in future stroke trials. *Stroke*. 2017;48:2007–2012.
- Idescat. *Estimacions de població. Sexe i edat quinquenal*. Catalunya: Idescat, 2016. <http://www.idescat.cat/pub/?id=ep&n=9124&t=201601> Accessed May 9, 2020
- Vandenbroucke JP. A shortcut method for calculating the 95 percent confidence interval of the standardized mortality ratio. *Am J Epidemiol*. 1982;115:303–304.
- Giussani G, Gricelli C, Mazzoleni F, et al. Prevalence and incidence of epilepsy in Italy based on a nationwide database. *Neuroepidemiology*. 2014;43:228–232.
- Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*. 2003;16:165–170.
- Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;77:1005–1012.
- Shackleton DP, Westendorp RGJ, Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Vandenbroucke JP. Mortality in patients with epilepsy: 40 years of follow up in a Dutch cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66:636–640.
- Neligan A, Bell GS, Shorvon SD, Sander JW. Temporal trends in the mortality of people with epilepsy: A review. *Epilepsia*. 2010;51:2241–2246.
- González-Cuevas M, Santamarina E, Toledo M, et al. A new clinical score for the prognosis of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol*. 2016;23:1534–1540.

How to cite this article: Quintana M, Sánchez-López J, Mazuela G, et al. Incidence and mortality in adults with epilepsy in northern Spain. *Acta Neurol Scand*. 2021;143:27–33. <https://doi.org/10.1111/ane.13349>

Anexo 2. Artículo publicado de la segunda parte del estudio: Costes de la epilepsia en pacientes de recién diagnóstico

Título: *The economic burden of newly diagnosed epilepsy in Spain*

Autores: *Quintana M, Fonseca E, Sánchez-López J, Mazuela G, Santamarina E, Abraira L, Álvarez-Sabín J, Toledo M.*

Revista, Año, Volumen, páginas: *Epilepsy & Behavior 2021;125, 108395.*

doi: [10.1016/j.yebeh.2021.108395](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108395)

PMID: [34781064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34781064/)



The economic burden of newly diagnosed epilepsy in Spain

Manuel Quintana^{a,b,*}, Elena Fonseca^{a,b}, Javier Sánchez-López^a, Gonzalo Mazuela^a, Estevo Santamarina^{a,b}, Laura Abraira^{a,b}, Jose Álvarez-Sabin^{a,b}, Manuel Toledo^{a,b}

^a Epilepsy Unit, Neurology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

^b Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 June 2021

Revised 17 September 2021

Accepted 21 October 2021

Keywords:

Epilepsy
Burden
Economic impact
Direct costs

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine the hospital burden and economic impact of epilepsy in adults in Spain and identify characteristics associated with higher direct medical costs.

Method: Patients newly diagnosed with epilepsy at the outpatient epilepsy unit of a tertiary hospital in Spain in 2012 were included. Sociodemographic and clinical data and use of health resources were collected retrospectively from electronic medical records from the time of diagnosis to the end of follow-up (2019). Direct costs (in 2012 Euro) were estimated and linear regression models built to explore predictors of higher costs.

Results: We studied 110 patients with newly diagnosed epilepsy. Their mean (SD) age was 52.6 (19.6) years and 53.6% were men. Eighty-nine patients (80.9%) had focal epilepsy and 45 (40.9%) had an unknown etiology. At 6 months, 79.1% of patients were classified as responders and 17.6% as having drug-resistant epilepsy. The mean direct cost in the first year of epilepsy diagnosis was €3816.06, 49.7% of which was due to hospital admissions. The mean annual cost per patient was €2584.17, 51.4% of which was due to anti-seizure medications (ASMs). Focal epilepsy and poor response in the first 6 months of treatment predicted higher annual costs, while focal epilepsy and pre-existing comorbidities predicted higher costs in the first year.

Conclusions: The direct cost of newly diagnosed epilepsy in adults in our area is €2584 per patient/year. Anti-seizure medication use is the main cost driver. Focal epilepsy, comorbidities, and poor response to ASMs are independent predictors of higher costs.

© 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Epilepsy is a neurological disease with high social costs and far-reaching impacts on physical and mental health; it ranks among the diseases with the highest loss of disability-adjusted life years [1]. Epilepsy affects people of all ages, and like many other chronic diseases, it usually requires long-term treatment and accounts for a high proportion of national health expenditure [1]. Economic evaluations are needed to determine the current hospital burden of epilepsy, increase social awareness of epilepsy, and guide the implementation of strategies to reduce associated costs.

Although epilepsy is common in Spain, the economic impact of newly diagnosed cases has not been analyzed. While several Spanish studies have analyzed resource use and costs associated

with refractory epilepsy [2–4] and epilepsy in general [5], none of them have analyzed periods of longer than a year. In a French study of the medical cost of epilepsy in the 2 years following diagnosis, De Zélicourt et al. [6] found that etiology, seizure frequency, and number of anti-seizure medications (ASMs) were significantly associated with higher costs [6]. This study, however, was published in 2000. An even earlier UK study of the costs of newly diagnosed epilepsy over a longer period reported significantly higher costs in the first year [7]. Recent evidence, however, is lacking. In the past 2 decades there have been tremendous advances in the diagnosis of epilepsy thanks to tests such as 3-TESLA magnetic resonance imaging (MRI) and continuous video-electroencephalogram (EEG) recordings, which are both widely available [8–12]. New and improved treatments have also appeared [13,14].

The aim of this study was to determine the burden of newly diagnosed epilepsy in a tertiary level hospital, estimate the associated direct medical costs, and explore predictors of higher costs.

* Corresponding author at: Epilepsy Unit, Neurology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain.

E-mail address: mtoledo@vhebron.net (M. Quintana).

2. Methods

We conducted a longitudinal retrospective observational study of adult patients with newly diagnosed epilepsy. The study population comprised outpatients seen for the first time at the epilepsy unit of Vall d'Hebron University Hospital in Barcelona, Spain in 2012 and followed up to 2019. The inclusion and exclusion criteria and other design aspects are detailed in a previous publication that analyzed mortality in these patients [15]. In brief, patients had to be aged 16 years or older, have been newly diagnosed with epilepsy, and have follow-up data for at least 3 years. Patients who died during the study period or were discharged due to epilepsy remission were included. Those patients with a past history of epilepsy were excluded. Patients with acute symptomatic seizures or a diagnosis of nonepileptic events were also excluded if they were not related to any condition based on recurrent seizures and/or EEG with interictal epileptiform activity in the follow-up. The study data were entered and processed in a database approved by the hospital's ethics committee (PR(AG)30/2021).

Data were obtained from electronic medical records and collected in an online form designed for this study using REDCap (Research Electronic Data Capture) [16], a secure, web-based software platform supporting data capture for research studies. All data were recorded by the staff at the epilepsy unit. A record was made of all medical episodes that had occurred at any of the healthcare facilities in our catchment area. Study variables included sociodemographic characteristics, substance abuse, risk factors for epilepsy, comorbidities, seizure types, epilepsy characteristics, hospital stays, outpatient visits, and follow-up tests and treatments. We also recorded number of seizures prior to diagnosis and during follow-up. Seizure types were classified according to the latest International League Against Epilepsy (ILAE) system [17]. Patients with a 50% or more reduction in seizure frequency were considered responders. As per the criteria of the ILAE task force [18], patients who did not successfully respond to two tolerated ASMs were classified as having drug-resistant epilepsy.

Direct medical costs were calculated by analyzing use of the following healthcare resources: admissions (emergency room, neurology ward, intensive care unit), outpatient epilepsy-related visits (scheduled or unscheduled), tests (blood tests, computed tomography [CT], magnetic resonance imaging [MRI], EEG, video-EEG monitoring, electromyography, and positron emission tomography), and treatments. Among CT scans performed, we also included in the cost analysis those performed in the emergency room to rule out acute symptomatic seizures. Most of the MRI examinations were performed with the epilepsy protocol which included basic diagnostic work-up in patients with epilepsy. In some cases, the etiological diagnosis was made based on the CT scan without performing brain MRI because some etiologies could be determined with this test and/or the MRI was contraindicated, for example because of some cardiological devices. Start and end dates were recorded for each of the treatments prescribed. Hospital resource costs were obtained from the Catalan Government's state gazette (DOGC) [19] and treatment costs from the website of the Spanish Ministry of Health, Consumer Affairs and Social Welfare [20]. The mean daily cost of each drug was calculated using the defined daily dose (DDD) obtained from the WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [21]. Direct costs were calculated annually, with adjustment for the follow-up time of each patient and a separate calculation for the first year.

The data analysis was performed using the statistical package IBM SPSS Statistics 26.0. As costs were not normally distributed (checked with the Q-Q plot), they were compared with other variables using the non-parametric Mann-Whitney U for two-group comparisons and the Kruskal-Wallis tests for larger comparisons.

Correlations with age and number of seizures were evaluated using Spearman's correlation coefficient. Multiple linear regression models were built to identify clinical factors independently associated with higher costs. All the costs analyzed (dependent variables) were log-transformed to fit the models properly.

3. Results

Of the 563 outpatients seen for the first time in the epilepsy unit during the study period, 139 were newly diagnosed with epilepsy. Twenty-nine were lost to follow-up in the first 3 years, leaving 110 for the final data analysis (Fig. 1). Demographic and clinical characteristics are summarized in Table 1 and described in detail in the previous publication of Quintana et al. [15]. Eighty-seven patients (79.1%) showed a good response to treatment at 6 months and 19 (17.6%) were considered to have drug-resistant epilepsy.

Table 2 shows the number of outpatient visits, days spent in hospital, and tests performed during the first year and overall. The mean number of outpatient visits per patient was 9.1. There was a total of 141 hospital admissions, which comprised 483 inpatient days. The vast majority of hospital admissions occurred in the first year of diagnosis. The most common diagnostic tests were EEGs (mean, 2.2 per patient), MRIs (1.6), and CT scans (1.5). Most of these were performed during the first year.

Use of ASMs is shown in Fig. 2. The most common ASM was levetiracetam (78.2%), followed by eslicarbazepine (29.1%), lacosamide (23.6%), valproate (16.4%), and oxcarbazepine (10.9%). The mean daily costs per drug are shown in the Supplementary table together with the prices of the most common packages [20] and the DDDs [21]. The most expensive ASMs were lacosamide, retigabine, brivaracetam, eslicarbazepine, and perampanel.

Total and mean costs per patient overall, for the first year, and annually are shown for outpatient visits, hospital admissions, diagnostic tests, and drug prescriptions in Table 3. The total cost of care for the 110 patients newly diagnosed with epilepsy in 2012 was over €1 million, which can be broken down into €10,293 per patient, €2584.17 annually, and €3816.06 for the first year.

The distribution of costs is shown in Fig. 3. The largest cost components in the first year were hospital admissions (49.7%) and ASM prescriptions (31%). Proportionally, the cost of ASMs was higher in the annual calculations (51.8% of all direct costs).

Costs stratified by clinical characteristics are shown in Table 4. Pre-existing comorbidities, concomitant medication, worse functional status, focal epilepsy, tumor-related epilepsy, and metabolic and infectious etiologies were associated with significantly higher costs in the first year, while focal epilepsy, tumor-related epilepsy, and concomitant medication were associated with significantly higher annual costs. A reduction in seizure frequency during the first 6 months was associated with lower annual costs (Fig. 4) while drug-resistant epilepsy was associated with higher annual costs.

In the multiple regression analysis, only focal epilepsy ($B = 0.453$; 95% CI, 0.062–0.843; $p = 0.024$) and pre-existing comorbidities ($B = 0.402$; 95% CI, 0.025–0.780; $p = 0.037$) retained their significance as independent predictors of higher costs in the first year. The independent predictors of higher annual costs were focal epilepsy ($B = 0.330$; 95% CI, 0.001–0.659; $p = 0.049$), and poor response to treatment in the first 6 months ($B = -0.487$, 95% CI, -0.805 to -0.169 , $p = 0.003$).

4. Discussion

Our findings show that the economic burden of epilepsy, based on direct medical costs, is very high, particularly in the first year of

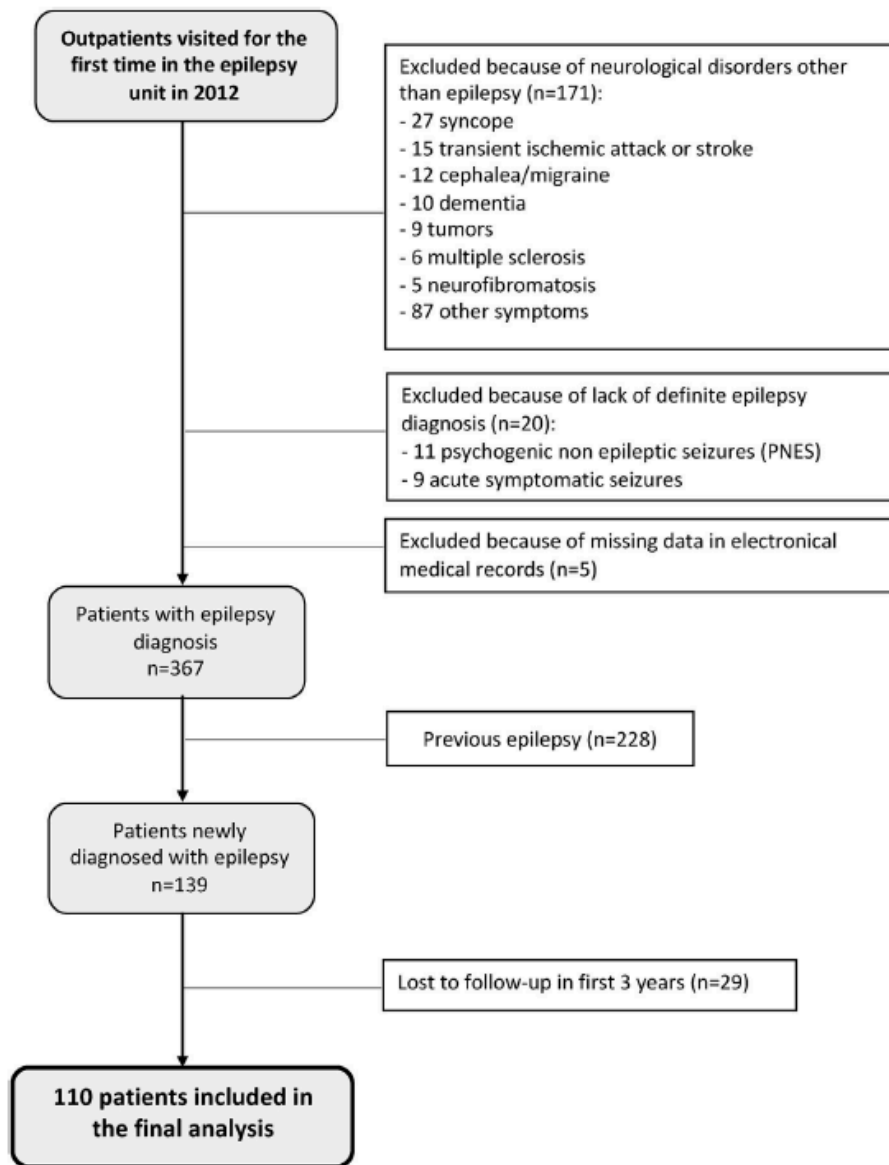


Fig. 1. Flow chart illustrating patient selection process.

diagnosis. Hospital admissions accounted for nearly half of all direct costs (49.7%) during this period. The largest cost component of annual follow-up care was ASM prescription (51.4%).

The mean annual cost per patient was €2584.17, which is slightly higher than the figure of €2100 reported by the only other Spanish study to analyze the costs of epilepsy in general [5]. The difference is probably attributable to the profile of the patients, as our study analyzed patients with newly diagnosed epilepsy (higher hospitalization costs during the first year), whereas the other study analyzed patients with chronic epilepsy.

Nonetheless, the per-patient costs reported by three other European studies that analyzed costs in the first year were also lower than our estimate [6,22,23]. Probably, the older age of our patients, which likely reflects the incidences of recent years [24,25] may have influenced. In the French [6] and Italian [22] studies, published in 2000 and 2004, respectively, the largest cost component was hospitalization, whereas in the Russian study [23], published in 2016, it was ASM prescription. The cost distribution in our series is similar to that of other Spanish series of patients with chronic [26] and refractory [2] epilepsy. The high cost of ASMs in our study

can probably be explained by the increased prescription of new, more expensive, drugs in recent years [27–32]. Pharmaceutical expenditure in Spain is almost entirely financed by the public healthcare system, and therefore prescribing behaviors are not influenced by financial constraints. New generations of ASMs are safer, more effective, and associated with fewer interactions and contraindications.

In our series, focal epilepsy and poor response in the first 6 months were independent predictors of higher annual costs in patients with newly diagnosed epilepsy. The same variables in addition to pre-existing comorbidities were independently associated with higher costs in the first year. The association between poor initial response to ASMs and higher costs is consistent with reports from De Zélicourt et al. [6] in France, Guekht et al. [23] in Russia, Allers et al. [33] in Europe, and Begley and Durgin in the United States [34]. The last two studies were systematic reviews and also identified independent associations between comorbidities and higher costs.

Structural epilepsy was independently associated with cost in the Spanish LINCE study [3] and the French study by De Zélicourt

Table 1
Baseline clinical characteristics of patients with epilepsy included in the study.

		N = 110
Age, mean (SD), years		52.6 (19.6)
Male sex		59 (53.6%)
Pre-existing comorbidities		
	Neurologic	44 (40%)
	Psychiatric	22 (20%)
	Sleep disorders	5 (4.5%)
	Systemic ¹	71 (64.5%)
Type of epilepsy		
	Focal	89 (80.9%)
	Generalized	13 (11.8%)
	Focal/generalized	2 (1.8%)
	Unknown	6 (5.5%)
Location (focal) (n = 89)		
	Frontal	36 (40.4%)
	Occipital	4 (4.5%)
	Parietal	3 (3.4%)
	Temporal	38 (42.7%)
	Multifocal	1 (1.1%)
	Undetermined	7 (7.9%)
Etiology		
	Unknown	45 (40.9%)
	Structural	50 (45.5%)
	Metabolic	7 (6.6%)
	Infectious	7 (6.6%)
	Autoimmune	1 (0.9%)
Specific cause (n = 65)		
	Vascular	28 (43.1%)
	Tumor	14 (21.5%)
	Post-traumatic	8 (12.3%)
	Cavernoma/arteriovenous malformation	7 (10.8%)
	Malformation of cortical development	3 (4.6%)
	Mesial temporal sclerosis	1 (1.5%)
	Other	4 (6.2%)
Number of seizures before diagnosis		Median (interquartile range) 2 (1–4)(1–50)
Seizure types		
	Focal onset without impaired awareness	20 (18.2%)
	Focal onset with impaired awareness	52 (46.4%)
	Generalized onset	42 (38.2%)
	Unknown onset	1 (0.9%)

Data shown as number (%) of patients unless otherwise specified.
¹ Includes 32 cases of hypertension, 16 of dyslipidemia, 15 of cancer, 12 of diabetes mellitus, 6 of heart disease, and 5 of chronic obstructive pulmonary disease, in addition to other less common conditions.

et al. [6] In our series, the cost of caring for a patient with structural epilepsy in the first year of diagnosis was almost €1000 higher than that of caring for one with epilepsy of unknown origin, although the difference was not significant. Tumor-related epilepsy was more expensive to manage than other forms of structural epilepsy, but it was not a significant predictor in the multiple regression analysis. No associations were observed for age, contrasting with previous findings from France showing higher costs for patients aged over 60 years when diagnosed [6]. This could be because older patients typically require longer hospital stays. In our study, the number of days spent in hospital was not influenced by age.

The high economic burden of epilepsy should be countered by strategies that achieve earlier and more effective seizure control, particularly in patients with drug-resistant epilepsy. Some of these costs could be reduced by implementing new integrated care pathways enabling access to prompt diagnosis, thereby minimizing unnecessary admissions (admissions with the sole purpose of diagnosing first seizures) and reducing the burden of illness. Apart from

Table 2
Outpatient visits, hospital admission, and tests.

	First year	Total	Total per patient* (n = 110)
Outpatient visits			
Scheduled	340	891	8.1 ± 3.0; 8(6–11) [1–13]
Unscheduled	40	102	0.9 ± 1.7; 0(0–1) [0–8]
Other specialists	2	7	0.1 ± 0.2; 0(0–0) [0–7]
Hospital admission (days)			
Total	381	483	4.4 ± 8.1; 1(0–5) [0–53]
ER, general	95	116	1.0 ± 1.5; 1(0–2) [0–8]
ER, neurology ward	280	341	3.1 ± 7.1; 0(0–4) [0–51]
ICU	6	26	0.2 ± 2.5; 0(0–0) [0–26]
Tests			
CT scan	116	170	1.5 ± 2.0; 1(0–2) [0–10]
MRI	96	182	1.6 ± 2.1; 1(0–2) [0–10]
EEG	146	246	2.2 ± 1.9; 2 (1–3) [0–10]
Video-EEG monitoring	9	15	0.1 ± 0.4; 0(0–0) [0–2]
EMG	2	5	0.05 ± 0.2; 0(0–0) [0–1]
PET	1	1	0.01 ± 0.1; 0(0–0) [0–1]

CT, computed tomography; EEG, electroencephalography; EMG, electromyography; ER, emergency room; ICU, intensive care unit; MRI, magnetic resonance image; PET, positron emission tomography.

A p-value below 0.05 was considered to be statistically significant for all comparisons.

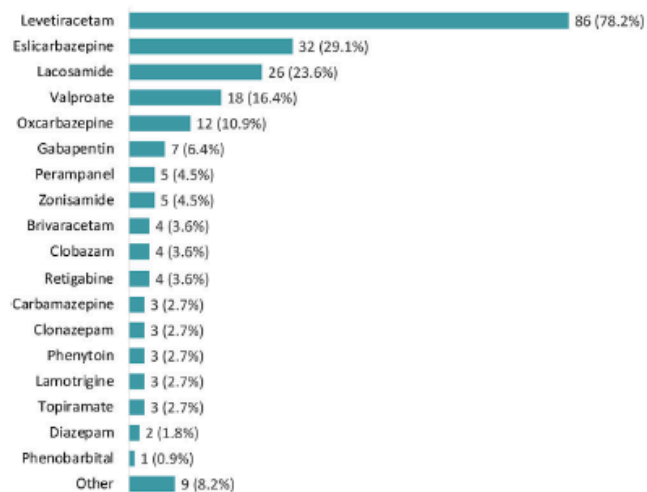


Fig. 2. Anti-seizure medications used during follow-up. Each bar shows the proportion of patients being treated with a given drug.

improving patient quality of life, this strategy could help reduce total direct costs, which can be very high in epilepsy due to the chronic nature of this disease. Based on the estimates from our study, for example, the total direct cost to the healthcare system for a patient with epilepsy over a period of 50 years would be close to €130,000, and much higher in the case of refractory epilepsy. Obviously, the impact on the reduction of costs in different countries would depend on the strategies adopted.

Our study has some limitations, including a risk of bias from loss to follow-up, although it is uncertain whether a complete set of data would have increased or decreased mean estimates as patients may have missed their follow-up visits for numerous reasons, including favorable progress or transfer to another healthcare district. Because our study was a single-center study performed at a tertiary level hospital, we may also have missed patients with non-resistant epilepsy not referred to our hospital. It should also be noted that, unlike other Spanish epidemiological studies [35,36], we had few patients who developed generalized epilepsy,

Table 3
Direct costs of epilepsy for the 110 patients diagnosed in 2012.

	n	Price*, €	Overall costs, €		Cost in first year, €		Annual costs, €	
			Total	Per patient	Total	Per patient	Total	Per patient
Outpatient visits								
First visits	110	148	16,280	148	16,280	148	5658.31	51.44
Successive visits	781	69	53,889	489.90	15,870	144.27	12,972.17	117.93
Unscheduled visits	102	69	7038	63.98	2,760	25.09	1,835.35	16.68
Other specialists	7	69	483	4.39	138	1.25	107.64	0.98
Total for visits			77,690	706.27	35,048	318.61	20573.47	187.03
Admissions (days)								
Emergencies	116	191	22,156	201.42	18,145	164.95	5928.58	53.90
Ward	341	652	222,332	2021.20	182,560	1,659.63	71,802.08	652.75
ICU	26	1,346	34,996	318.15	8076	73.42	5747.52	52.25
Total for admissions			279,484	2540.77	208,781	1,898	83478.18	758.90
Tests								
Blood tests	496	113.73**	56,410	512.82	12,510.30	113.73	13,216.82	120.15
CT	170	76	12,920	117.45	8816	80.15	6486.79	58.97
MRI	182	183	33,306	302.78	17,568	159.71	11,310.72	102.82
Standard EEG	246	15	3690	33.55	2190	19.91	1273.01	11.57
Video-EEG	15	414	6210	56.45	3726	33.87	1443.57	13.12
EMG	5	35	175	1.59	70	0.64	39.62	0.36
PET	1	866	866	7.87	866	7.87	376.98	3.43
Total for tests			113,577	1,032.51	45746.30	415.88	34147.51	310.42
Total for anti-seizure medications***			661481.33	6013.46	130191.62	1183.56	146059.99	1327.82
TOTAL			1132232.41	10293.02	419764.92	3816.06	284258.70	2584.17

CT, computed tomography; EEG, electroencephalography; EMG, electromyography; ICU, intensive care unit; MRI, magnetic resonance image; PET, positron emission tomography.

* Catalan Government's state gazette (DOGC) 2013 [19].
 ** Most common blood test prices for patients with epilepsy.
 *** According to Table 4 and days of administration for each drug.

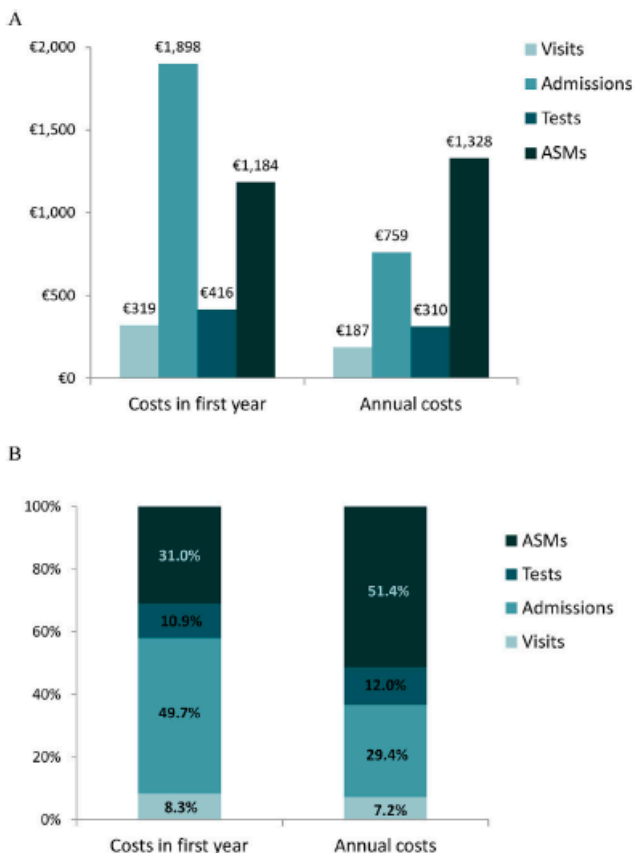


Fig. 3. Mean cost per patient (a) and distribution of costs (b) according to component. ASMs: Anti-seizure medications.

but we considered it relevant to include them in the analysis as this is a real characteristic of our population with patients diagnosed with epilepsy at an older age (>16 years). We were also unable to estimate the costs of surgery, as very few patients were evaluated for epilepsy surgery during follow-up. The use of DDDs to estimate drug costs may have resulted in some inaccuracies, as it does not take into account possible dose modifications. With respect to the days of admission, these may have been increased by other comorbidities related to the cause of the epilepsy, which may have increased a cost that was not strictly related. Finally, because of our study design, we were unable to calculate indirect costs, although the social costs of epilepsy are very high due to the low level of support provided to this population [33,37].

5. Conclusions

Although important advances have been made in the treatment of epilepsy in recent years, this disease remains a major health burden. Focal epilepsy, comorbidities, and poor response to ASMs in the first 6 months of diagnosis are independent predictors of higher costs, which could be reduced through early seizure control. Accurate diagnosis and appropriate treatment should be priority short-term goals.

Funding

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

Declaration of Competing Interest

E. Fonseca declares research funding and speaker fees from UCB Pharma, Esteve laboratorios, Eisai Inc and Sanofi Genzyme. E. Santa-

Table 4
Costs according to patient characteristics.

Characteristic	Costs, €			
	First year	p	Annual	p
Age at onset	R: 0.139	0.148	R: 0.087	0.367
Sex	Male	2217.37	1976.79	0.748
	Female	2581.08	1973.68	
Pre-existing comorbidities	No	1617.71	1434.53	0.097
	Yes	2631.84	1976.79	
Type of epilepsy				
Focal	2918.75	0.059	2269.31	0.027
Generalized	1721.96		1324.97	
Focal and generalized	1514.42		907.37	
Unknown	1472.83		1339.08	
Focal epilepsy	No	1617.71	1291.60	0.004
	Yes	2918.75	2269.31	
Type of focal epilepsy (n = 89)				
Temporal	2933.20	0.704	2222.17	0.826
Frontal	2601.11		2219.69	
Other	2934.83		2269.31	
Etiology				
Structural	2715.93	0.055	2032.57	0.136
Unknown	1825.18		1597.92	
Specific cause				
Vascular	2816.22	0.047	1360.91	0.081
Tumor-related	3368.69		2309.76	
Post-traumatic	1472.44		1163.95	
Cavernoma/arteriovenous malformation	3032.00		1558.11	
Number of previous seizures	R: 0.059	0.575	R: 0.179	0.090
Seizure type				
Focal onset without impaired awareness	3172.28	0.224	2410.96	0.137
Focal onset with impaired awareness	2581.08	0.836	1973.68	0.974
Generalized onset	2345.48	0.576	1796.29	0.927
Concomitant medication	No	1307.73	1403.51	0.003
	Yes	2926.79	2078.23	
Responders at 6 months	No	3004.22	2936.29	0.002
	Yes	2128.78	1633.35	
Drug-resistant epilepsy	No	2128.78	1644.88	0.009
	Yes	3025.91	2896.41	

Data are shown as median cost unless otherwise specified. R, Spearman correlation coefficient.

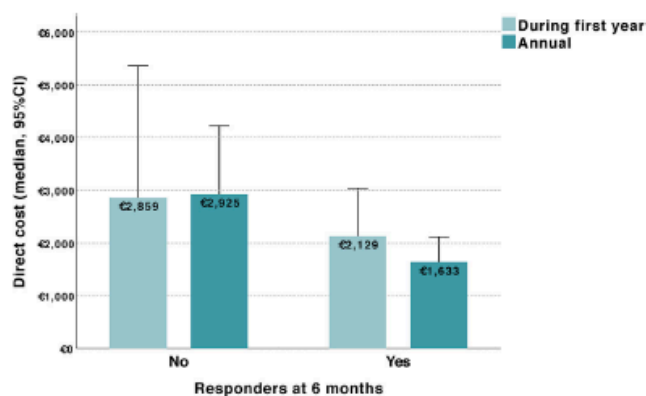


Fig. 4. Costs according to response at 6 months. Response ($\geq 50\%$ reduction in seizure frequency) was associated with a significantly lower annual cost.

marina declares research funding and speaker fees from UCB Pharma, BIAL Pharmaceutical, EISAI Inc. Arvelle and Esteve laboratorios. L. Abaira declares research funding and speaker fees from UCB Pharma, BIAL Pharmaceutical, EISAI Inc., Sanofi Genzyme and Esteve laboratorio. M. Toledo declares research funding and speaker fees from UCB Pharma, BIAL Pharmaceutical, EISAI Inc., Sanofi,

Arvelle and Esteve laboratorios. The remaining authors have no conflicts of interest.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108395>.

References

- [1] Beghi E. Addressing the burden of epilepsy: Many unmet needs. *Pharmacol Res* 2016;107:79–84.
- [2] Sancho J, Peña P, Rufo M, Palacios G, Masramon X, Rejas J. Health and non-health care resources in the management of adult outpatients with drug-resistant epilepsy in Spain: A cost-of-illness study (LINCE study). *Epilepsy Res* 2008;81:176–87.
- [3] Peña P, Sancho J, Rufo M, Martínez S, Rejas J, on behalf of LINCE study collaborative group. Driving cost factors in adult outpatients with refractory epilepsy: A daily clinical practice in clinics of neurology in Spain. *Epilepsy Res* 2009;83:133–43.
- [4] Villanueva V, Girón JM, Martín J, Hernández-Pastor LJ, Lahuerta J, Doz M, et al. Researchers from the ESPERA study. Quality of life and economic impact of refractory epilepsy in Spain: The ESPERA study. *Neurologia* 2013;28:195–204.
- [5] Pato Pato A, Cebrián Pérez E, Cimas Hernando I, Lorenzo González JR, Rodríguez Constenla I, Gude Sampedro F. Análisis de costes directos, indirectos e intangibles de la epilepsia. *Neurología* 2011;26:32–8.
- [6] de Zélicourt M, Buteau L, Fagnani F, Jallon P. The contributing factors to medical cost of epilepsy: an estimation based on a French prospective cohort

- study of patients with newly diagnosed epileptic seizures (the CAROLE study). *Seizure* 2000;9:88–95.
- [7] Cockerell OC, Hart YM, Sander JW, Shorvon SD. The cost of epilepsy in the United Kingdom: an estimation based on the results of two population-based studies. *Epilepsy Res* 1994;18:249–60.
 - [8] Rai V, Jetli S, Rai N, Padma MV, Tripathi M. Continuous EEG predictors of outcome in patients with altered sensorium. *Seizure* 2013;22(8):656–61.
 - [9] Maganti R, Gerber P, Drees C, Chung S. Nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2008;12:572–86.
 - [10] Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology* 2004;62:1743–8.
 - [11] Pandian JD, Cascino GD, So EL, Manno E, Fulgham JR. Digital video-electroencephalographic monitoring in the neurological-neurosurgical intensive care unit: clinical features and outcome. *Arch Neurol* 2004;61:1090–4.
 - [12] Claassen J, Jette N, Chum F, Green R, Schmidt M, Choi H, et al. Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007;69:1356–65.
 - [13] Vohora D, Saraogi P, Yazdani MA, Bhowmik M, Khanam R, Pillai KK. Recent advances in adjunctive therapy for epilepsy: focus on sodium channel blockers as third-generation antiepileptic drugs. *Drugs Today* 2010;46:265–77.
 - [14] Perucca E. Antiepileptic drugs: evolution of our knowledge and changes in drug trials. *Epileptic Disord* 2019;21:319–29.
 - [15] Quintana M, Sánchez-López J, Mazuela G, Santamarina E, Abreira L, Fonseca E, Seijo I, Álvarez-Sabín J, Toledo M. Incidence and mortality in adults with epilepsy in northern Spain. *Acta Neurol Scand* 2021;143:27–33.
 - [16] Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 2009;42:377–81.
 - [17] Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsh E, Jansen FE, et al. International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:522–30.
 - [18] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069–77.
 - [19] RESOLUCIÓN SLT/353/2013, de 13 de febrero, sobre la revisión de precios públicos correspondientes a los servicios sanitarios que presta el Instituto Catalán de la Salud. CVE-DOGC-B-13051031-2013. DOGC núm.6326, 1.3.3013. ISSN 1988-298X; 2013 [accessed 26 April 2021].
 - [20] Información sobre los productos incluidos en la prestación farmacéutica del SNS <http://www.mschs.gob.es/profesionales/nomenclator.do>; 2021 [accessed 26 April 2021].
 - [21] ATC/DDD Index. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/; 2021 [accessed 26 April 2021].
 - [22] Beghi E, Garattini L, Ricci E, Cornago D, Parazzini F, Parazzini F on behalf of the EPICOS Group. Direct cost of medical management of epilepsy among adults in Italy: a prospective cost-of-illness study (EPICOS). *Epilepsia* 2004;45:171–8.
 - [23] Guekht A, Mizinova M, Kaimovsky I, Danilenko O, Bianchi E, Beghi E. The direct costs of epilepsy in Russia. A prospective cost-of-illness study from a single center in Moscow. *Epilepsy Behav* 2016;64:122–6.
 - [24] Maloney EM, Chaila E, O'Reilly ÉJ, Costello DJ. Incidence of first seizures, epilepsy, and seizure mimics in a geographically defined area. *Neurology* 2020;95:e576–90.
 - [25] Epilepsy in the WHO European Region: Fostering Epilepsy Care in Europe. <https://www.ibe-epilepsy.org/downloads/EURO%20Report%20160510.pdf>. 2010 [accessed 17 September 2021].
 - [26] Pato Pato A. Evaluation of the direct costs of epilepsy. *Journal of Neurology and Neurosciences* 2013;4:1–5.
 - [27] Biton V, Berković SF, Abou-Khalil B, Sperling MR, Johnson ME, Lu S. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized double blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2014;55:57–66.
 - [28] Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin P, Shorvon S, Kramer L, Satlin A, et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia* 2013;54:1481–9.
 - [29] French JA, Abou-Khalil BW, Leroy RF, Yacubian EMT, Shin P, Hall S, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology* 2011;76:1555–63.
 - [30] Gil-Nagel A, Elger C, Ben-Menachem E, Halasz P, Lopes-Lima J, Gabbai AA, et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as add-on treatment in patients with focal seizures: integrated analysis of pooled data from double-blind phase III clinical trials. *Epilepsia* 2013;54:98–107.
 - [31] Stephen LJ, Kelly K, Parker P, Brodie MJ. Adjunctive lacosamide: 5 years clinical experience. *Epilepsy Res* 2014;108:1385–91.
 - [32] Brodie MJ. Practical use of newer antiepileptic drugs as adjunctive therapy in focal epilepsy. *CNS Drugs* 2015;29:893–904.
 - [33] Allers K, Essue BM, Hackett ML, Muhunthan J, Anderson CS, Pickles K, et al. The economic impact of epilepsy: a systematic review. *BMC Neurol* 2015;15:245.
 - [34] Begley CE, Durgin TL. The direct cost of epilepsy in the United States: A systematic review of estimates. *Epilepsia* 2015;56:1376–87.
 - [35] Luengo A, Parra J, Colás J, Ramos F, Carreras T, Fernández-Pozos MJ, et al. Prevalence of epilepsy in northeast Madrid. *J Neurol* 2001;248:762–767.
 - [36] Serrano-Castro PJ, Mauri-Llerda JA, Hernández-Ramos FJ, Sánchez-Alvarez JC, Parejo-Carbonell B, Quiroga-Subirana P, et al. Adult prevalence of epilepsy in Spain: EPIBERIA, a population-based study. *Sci World J* 2015;2015:602710.
 - [37] Jędrzejczak J, Majkowska-Zwolińska B, Chudzicka-Bator A, Żerda I, Władysiuk M, Godman B. Economic and social cost of epilepsy in Poland: 5-year analysis. *Eur J Health Econ* 2021;22:485–97.