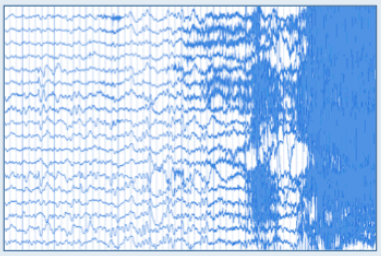
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina Preventiva
y Salud Pública e Historia de la Ciencia

TESIS DOCTORAL MARÍA ISABEL CHAMORRO MUÑOZ 2014

Tesis doctoral

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE MORTALIDAD EN EPILEPSIA EN UNA POBLACIÓN DEL SUR DE EUROPA



María Isabel Chamorro Muñoz
Málaga, 2014

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Publicaciones y
Divulgación Científica

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: María Isabel Chamorro Muñoz

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga

Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:
Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):
Http://creativecommons.org/licences/by-nc-nd/3.0/es
Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.
No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

Publicaciones y
Divulgación Científica

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Publicaciones y Divulgación Científica

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública e Historia de la Ciencia

Tesis doctoral

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE MORTALIDAD EN EPILEPSIA EN UNA POBLACIÓN DEL SUR DE EUROPA

María Isabel Chamorro Muñoz

Málaga, 2014

Publicaciones y Divulgación Científica

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Publicaciones y Divulgación Científica

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Dpto. Medicina Preventiva y Salud Pública
e Historia de la Ciencia

D. JOAQUÍN FERNÁNDEZ-CREHUET NAVAJAS, CATEDRÁTICO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA E HISTORIA DE LA CIENCIA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA,

CERTIFICA

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal **Dª. Mª Isabel Chamorro Muñoz** sobre el tema "*Estudio epidemiológico de mortalidad en epilepsia en una población del sur de Europa*" ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autora, en condiciones tan aventajadas que la hacen acreedora del título de Doctora, siempre que así lo considere el Tribunal designado para tal efecto por la Universidad de Málaga.

Málaga, 30 de septiembre de 2014.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Publicaciones y Divulgación Científica

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Dpto. Medicina Preventiva y Salud Pública
e Historia de la Ciencia

D. MARIO GUTIÉRREZ BEDMAR, PROFESOR CONTRATADO DOCTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA E HISTORIA DE LA CIENCIA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA,

CERTIFICA

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal **Dª. Mª Isabel Chamorro Muñoz** sobre el tema "*Estudio epidemiológico de mortalidad en epilepsia en una población del sur de Europa*" ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autora, en condiciones tan aventajadas que la hacen acreedora del título de Doctora, siempre que así lo considere el Tribunal designado para tal efecto por la Universidad de Málaga.

Málaga, 24 de septiembre de 2014.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Publicaciones y Divulgación Científica

A nuestros pacientes que sufren epilepsia y a sus familias,
con todo mi agradecimiento por lo que continuamente me enseñan,
en la esperanza de poder aliviar su carga.

A mi padre.

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Publicaciones y Divulgación Científica

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, los doctores D. Joaquín Fernández Crehuet-Navajas y D. Mario Gutiérrez Bedmar.

Al Dr. Fernández Crehuet-Navajas, que confió en mí desde el momento en que solicité su consejo para la realización de este trabajo y me dio la oportunidad de llevarlo a cabo en el Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública e Historia de la Ciencia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga. Gracias por sus oportunas críticas y observaciones, fruto de su gran experiencia y saber.

Al Dr. Gutiérrez Bedmar, por su ayuda inestimable para la realización del análisis estadístico, por todo el tiempo que ha dedicado a este proyecto y por la supervisión de mi trabajo. Gracias, sobre todo, por su estímulo y ánimo continuos.

A mis compañeros neurólogos del Servicio de Neurología del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga que son o han sido responsables de la Consulta de Epilepsia: Dr. Romero Acebal, Dr. Pérez Errazquin, Dra. García Martín y Dr. Romero Godoy. Gracias porque continuamente aprendo de ellos.

Al Dr. Romero Acebal, maestro de epileptólogos, pionero en la atención a los pacientes epilépticos en nuestro hospital y en Málaga y referente en la dedicación a los enfermos. Gracias por sus enseñanzas y por su disponibilidad para aconsejar ante cualquier caso complejo.

A mi querida amiga y compañera, la Dra. García Martín. Su tesis sobre aspectos epidemiológicos de la Consulta de Epilepsia de nuestro hospital ha sido fuente de inspiración continua y guía inigualable en la realización de este estudio. Gracias también por sus acertadas observaciones en la revisión de este trabajo.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Al Dr. Pérez Errazquin, amigo y gran neurólogo. Gracias por tantos momentos que compartimos durante los muchos años que ha formado parte del equipo de Epilepsia-Neuromuscular-Neurofisiología. Siempre he aprendido de su buen hacer. Gracias por prestarse tan amablemente a la revisión final de mi estudio.

A los responsables y personal del Servicio de Archivo del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga, que tan diligentemente me proporcionaron las numerosas historias clínicas que solicité, a pesar de la sobrecarga de trabajo que supuso.

A D. Francisco Madrid, estadístico de nuestro hospital, que se prestó a proporcionarme de forma tan eficaz la información relativa a los pacientes atendidos en Consulta de Epilepsia y que habían fallecidos en el hospital.

A los responsables y personal del Registro Civil nº1 de Málaga, especialmente a Dña. Ana Aguilera, secretaria del registro y a Dña. Susana Ortega, funcionaria. Sin su amabilidad, comprensión y espíritu abierto hubiese sido imposible realizar este trabajo de investigación, ya que me proporcionaron el acceso a la información esencial referente a los fallecidos y a gran parte de los certificados de defunción. Gracias a los responsables y personal de todos los registros civiles consultados que colaboraron.

A Dña. Esperanza López Hidalgo, médico forense del Instituto de Medicina Legal de Málaga, que tan amablemente se prestó a la revisión de las autopsias realizadas a los pacientes epilépticos fallecidos y tan acertadamente me asesoró en su interpretación.

A mi querida Teresa Talamillo, enfermera experimentada de nuestra Unidad de Neurofisiología y, sobre todo, gran amiga. Gracias por estar a mi lado siempre.

A mi hermano José Francisco, que me ayudó a redactar y presentar las solicitudes oficiales ante los Registros Civiles, dispuesto como siempre a apoyarme.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

A mis padres, Antonio e Isabel, porque han dado sus vidas por mis hermanos y por mí. Ellos han sido ejemplo de esfuerzo, trabajo y desvelos incansables. Gracias porque siempre me apoyaron para que fuese médico y estuvieron orgullosos de mí.

A mi marido y mis hijas, por su paciencia y cariño, por ser lo esencial de mi vida.

Gracias, muy especialmente, a mi marido, José Luis, piedra angular de todos mis proyectos. Gracias a sus amplios conocimientos informáticos y médicos me enseñó a diseñar una base de datos adecuada a mi estudio y a elaborar la memoria de esta tesis doctoral del modo más eficaz. Gracias por tus comentarios, siempre constructivos. Gracias por asumir este trabajo como algo personal. Gracias por soportar todas mis "crisis", cuando las dificultades que encontré en el camino me parecían insalvables, por animarme a seguir y por indicarme el camino para superarlas, sin dudar nunca de que lo conseguiría. Pero, sobre todo, gracias por las muchas horas que has dedicado a nuestra familia, a su cuidado y atención, mientras yo estaba ocupada. Espero poder compensaros.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Publicaciones y Divulgación Científica

ÍNDICE

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Publicaciones y Divulgación Científica

INTRODUCCIÓN 1

1. Claves metodológicas en los estudios epidemiológicos sobre mortalidad en epilepsia. 3

1.1. Definición de epilepsia y su clasificación. 4

1.2. Diseño de los estudios. 10

1.3. Registro de la muerte y de sus causas. 13

2. Medidas para estimar la mortalidad. 15

3. Principales estudios epidemiológicos sobre mortalidad en epilepsia. 17

3.1. Estudios basados en la población general. 17

3.1.1. Diseño general de los estudios. 18

3.1.2. Diferencias metodológicas. 22

3.2. Estudios basados en hospitales y centros de epilepsia. 25

4. Visión global sobre la mortalidad en epilepsia a nivel mundial. 32

4.1. Mortalidad global. 32

4.2. Mortalidad por la etiología. 33

4.3. Mortalidad por el tipo de crisis y su frecuencia. 35

4.4. Mortalidad por el tiempo de duración de la epilepsia. 36

4.5. Mortalidad según la causa específica de muerte. 38

4.5.1. Muertes atribuibles directamente a la epilepsia. 40

4.5.2. Muertes no atribuibles directamente a la epilepsia. 47

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

5. Estudio epidemiológico de mortalidad en epilepsia en una población del sur de Europa. 51

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 53

1. Justificación. 55

2. Hipótesis. 55

3. Objetivos. 55

PACIENTES Y MÉTODO 57

1. Marco histórico mundial. 59

2. Sujetos y diseño del estudio. 60

2.1. Cohorte en estudio. 60

2.2. Pacientes fallecidos. 63

2.2.1. Identificación de los casos. 63

2.2.2. Estudio de los casos. 67

2.3. Diseño del estudio. 69

3. Análisis estadístico. 74

4. Estudio crítico de los resultados y elaboración de las conclusiones. 75

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

RESULTADOS 77

1. Datos epidemiológicos y descripción de la cohorte en estudio. 79

2. Descripción de la población fallecida durante el periodo de estudio. 81

3. Mortalidad y supervivencia global, por sexo y edad. 87

4. Mortalidad y supervivencia por tipo de epilepsia. 91

5. Mortalidad y supervivencia por etiología de la epilepsia. 93

6. Mortalidad según la causa específica de la muerte. 99

6.1. Mortalidad por causas no atribuibles directamente a la epilepsia. 100

6.2. Mortalidad por causas atribuibles directamente a la epilepsia. 104

6.2.1. Muerte súbita en epilepsia. 104

6.2.2. Status epiléptico. 107

6.2.3. Suicidio. 109

6.2.4. Accidentes. 109

6.2.5. Muertes relacionadas con el tratamiento. 111

DISCUSIÓN 113

1. Mortalidad global. 117

2. Mortalidad por edad. 119

3. Mortalidad por sexo. 122

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

4. Mortalidad por tipo de epilepsia. 122

5. Mortalidad por etiología de la epilepsia. 125

6. Mortalidad según la causa específica de la muerte. 131

6.1. Mortalidad por causas específicas no atribuibles directamente a la epilepsia. 134

6.2. Mortalidad por causas específicas atribuibles directamente a la epilepsia. 140

6.2.1. Muerte súbita en epilepsia. 140

6.2.2. Status epiléptico. 149

6.2.3. Suicidio. 153

6.2.4. Accidentes. 161

7. Limitaciones y fortalezas del estudio. 167

CONCLUSIONES 171

BIBLIOGRAFÍA 175

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS 197

GLOSARIO 201

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

INTRODUCCIÓN

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Publicaciones y Divulgación Científica

La **epilepsia** es un trastorno cerebral caracterizado esencialmente por la interrupción impredecible y recurrente de la función cerebral normal. Esa disfunción cerebral consiste en una actividad neuronal excesiva o síncrona, transitoria, que da lugar a determinados signos y/o síntomas y se denomina crisis epiléptica. Por tanto, la epilepsia es una enfermedad del cerebro caracterizada por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas y por sus consecuencias neurobiologías, cognitivas, psicológicas y sociales. No es una entidad única, sino una variedad de trastornos que reflejan la disfunción cerebral subyacente, y puede producirse por causas muy diferentes (Fisher 2005).

Así definida, la epilepsia es un problema de salud global mayor. Es la enfermedad crónica incapacitante más frecuente del sistema nervioso central (SNC) y se estima que afecta alrededor de 50 millones de personas en todo el mundo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO 2005). Otras fuentes elevan la cifra de personas afectadas a nivel mundial a 70 millones (Ngugi 2010). Se calcula que el 80% de los pacientes epilépticos viven en países en vías de desarrollo, donde en algunas áreas el 80-90% de las personas no recibiría ningún tratamiento (WHO 2004). La epilepsia supone el 1% del coste de la enfermedad globalmente considerada, definido como el número de años de vida productiva perdidos como consecuencia de incapacidad o muerte prematura (WHO 2005). Esto implica que la epilepsia conlleva unos costes elevados en necesidad de cuidados de salud y pérdida de capacidad de trabajo productivo. Además, tiene con frecuencia graves efectos sociales de estigmatización y discriminación que varían dependiendo de los países pero están, desgraciadamente, muy generalizados. Los pacientes epilépticos ven disminuida su posibilidad de acceso al mundo laboral, a la protección a través de seguros de vida o a la obtención de un permiso de conducción y, lo que es aun peor, históricamente han sufrido la vulneración de sus derechos humanos hasta

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

fechas muy recientes y aún hoy en día, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo (WHO 2012).

A todo el sufrimiento y merma en la calidad de vida que soportan las personas epilépticas como consecuencia de su enfermedad, hay que añadir el **riesgo de una muerte prematura**, que es el desenlace más temido.
Desde que Munson en 1910 hizo por vez primera la observación de que la epilepsia acarrea riesgos muy graves, con acortamiento de la expectativa de vida, los estudios sobre mortalidad en epilepsia realizados en los últimos 100 años han demostrado que la epilepsia conlleva una mortalidad aumentada, que es de 2 a 3 veces la de la población general (Alstrom 1950, Rodin 1972, Zielinski 1974, Hauser 1980, Cockerell 1994, Nilsson 1997, Shackleton 1999, Lhatoo 2001, Strauss 2003, Forsgren 2005a, Mohanraj 2006, Ding 2006, Ding 2013, Trinka 2013). La mayoría de estos estudios se ha realizado en países desarrollados de Europa o Norteamérica, pero disponemos de muy pocos datos respecto a la mortalidad en los países en vías de desarrollo.

Este incremento de la mortalidad es una preocupación importante tanto para los pacientes epilépticos como para sus familias y los médicos responsables de su cuidado (Pedley 2002, Hitiris 2007).
Se ha discutido mucho sobre la conveniencia de abordar el tema de la mortalidad con los propios pacientes epilépticos y sus familiares. Un gran porcentaje de médicos generales y de neurólogos en particular se encuentra muy inseguro acerca de cómo y cuándo hacerlo porque, razonablemente, puede ser una fuente de sufrimiento añadido para el enfermo, con repercusiones importantes psicosociales y familiares. Es posible que en aquellos pacientes con un mejor pronóstico vital a priori y sin repercusiones en el manejo de la enfermedad no sea necesario informar sobre el tema de la mortalidad, al menos en principio y siempre que la evolución sea favorable. Aquellos pacientes que tengan un riesgo incrementado de muerte prematura y sea posible poner en marcha intervenciones protectoras deberían ser informados y aconsejados

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

adecuadamente, con el fin de que no se produzca ninguna muerte evitable (Mohanraj 2006). Por tanto, lo más razonable parece ser el manejo individualizado de los pacientes en función del riesgo. En cualquier caso, no podemos olvidar que es obligado hablar francamente con cualquier paciente que solicite información al respecto (Beran 2004).

Se plantea inmediatamente la necesidad de analizar y cuantificar ese riesgo e identificar factores modificables, para incidir sobre ellos y reducir el riesgo de muerte prematura.

Tras una exhaustiva revisión bibliográfica, no hemos encontrado publicado ningún estudio epidemiológico realizado en España que aborde de forma global el tema de la mortalidad en epilepsia. De aquí nace el fundamento de este trabajo.

1. CLAVES METODOLÓGICAS EN LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE MORTALIDAD EN EPILEPSIA.

La aproximación epidemiológica a la mortalidad en epilepsia es difícil.

El principal problema metodológico para el estudio de la mortalidad en epilepsia es el sesgo, definido como cualquier desviación sistemática de un valor verdadero; depende de la calidad de la información disponible.

Entre los factores que introducen mayor variabilidad se cuentan la definición de la propia epilepsia, la confirmación del diagnóstico, la tipificación de las crisis, la clasificación de la epilepsia, la población estudiada (cohortes seleccionadas frente a los estudios realizados en la población general), el tamaño de la muestra y el tiempo de seguimiento, así como la fiabilidad de la información respecto al propio hecho de la muerte, su causa y a los métodos usados para determinarla.

Todo esto hace que los resultados varíen mucho según el planteamiento de estos elementos que han hecho los distintos investigadores y que, por tanto, la comparación entre estudios sea problemática.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Es necesario analizar estos factores y su influencia para sentar las bases sobre las que vamos a realizar nuestro estudio.

1.1. Definición de epilepsia y su clasificación.

Para poder realizar comparaciones entre distintos estudios epidemiológicos es necesario compartir los mismos conceptos respecto a la definición de epilepsia, tipos de crisis epilépticas y clasificación, ya que van a condicionar la selección de los casos a estudiar y su categorización.

La inclusión en la cohorte de personas con un diagnóstico erróneo de epilepsia y con un riesgo de muerte diferente influirá en la estimación de la mortalidad. De igual modo, las personas epilépticas no diagnosticadas no contribuirán a la mortalidad estadística de epilepsia. Los estudios basados en la comunidad tienden a incurrir en errores diagnósticos al utilizar informes de atención primaria, de compañías aseguradoras o de consumo de fármacos antiepilépticos como demostración del diagnóstico de epilepsia, mientras que los estudios basados en registros de atención neurológica especializada ganarían en precisión diagnóstica (Hitiris 2007). En un meta-análisis de los estudios epidemiológicos sobre mortalidad en epilepsia más relevantes llevados a cabo hasta 2002, se estableció que gran parte de la variabilidad en los resultados de los diferentes estudios se debía a diferencias en el diagnóstico y clasificación de la epilepsia (Shackleton 2002).

La definición de epilepsia y los criterios para su diagnóstico y clasificación han cambiado a lo largo del tiempo y con frecuencia los investigadores no han establecido con claridad estos aspectos esenciales en sus trabajos, lo que dificulta la comparación de los resultados.

Algunos de los estudios más notables sobre mortalidad en epilepsia, especialmente los más recientes, hacen referencia y asumen los criterios de la

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, del inglés *International League Against Epilepsy*) para el diagnóstico de la epilepsia, descripción y tipificación de las crisis y clasificación de la epilepsia y de los síndromes epilépticos.

Durante años se manejaron las definiciones propuestas por Gastaut, en 1970, y por la Comisión para la Clasificación y Terminología de la propia ILAE, en 1981. En 1993 la ILAE acuñó la **definición de epilepsia** más comúnmente aceptada, como aquella condición caracterizada por al menos 2 crisis separadas 24 horas, no provocadas por una causa inmediata identificable. Quedan excluidos del diagnóstico de epilepsia aquellos pacientes que solamente han sufrido crisis sintomáticas agudas, es decir, aquellas que ocurren en estrecha relación temporal con un daño sistémico o cerebral, ya que, como es sabido, tienen unos mecanismos muy definidos y se asocian a una elevada mortalidad (Beghi 2010). Se trata de un diagnóstico eminentemente clínico, basado en una historia clínica adecuada y siempre confirmada por un médico experto. También se estableció que el electroencefalograma (EEG) debe ser utilizado si está disponible y emplear medios estandarizados para interpretarlo, pero no es indispensable para establecer un diagnóstico de epilepsia. Es bien sabido que el EEG puede ser normal en un paciente epiléptico y que un EEG con alteraciones no implica necesariamente un diagnóstico de epilepsia si no se han producido crisis clínicas. En 2005, la ILAE propuso incluir en el concepto de epilepsia aquella condición en la que sólo hubiese ocurrido una crisis epiléptica pero se constatase una alteración cerebral duradera que aumentase significativamente el riesgo de recurrencia de las crisis (Fisher 2005). Esta definición introduce una incertidumbre en la repetición de las crisis. Para soslayar esta dificultad, algunos autores propusieron establecer 3 niveles de diagnóstico en función del paciente individual, como epilepsia definida, probable y posible (Fisher 2008). Un diagnóstico de epilepsia sería definitivo cuando cumpliese los criterios arriba establecidos por la ILAE. El diagnóstico sería “probable” cuando ante una sola crisis epiléptica no provocada se dispusiese de información clínica, electroencefalográfica, de neuroimagen, genética u otra, que sugiriese un riesgo

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

mayor del 50% de sufrir una segunda crisis. El diagnóstico de epilepsia sólo sería “posible” si ante una primera crisis epiléptica no provocada la información disponible no permitiese considerar una alta probabilidad de recurrencia.

En abril de este año, cuando la elaboración de nuestro trabajo se encontraba ya muy avanzada, la ILAE publicó una definición práctica actualizada de epilepsia, en la que recoge plenamente el concepto de que la epilepsia es una enfermedad del cerebro definida por la producción de al menos 2 crisis no provocadas (o reflejas) separadas un mínimo de 24h o de una sola crisis no provocada (o refleja) cuando hay una probabilidad de al menos un 60% de recurrencia de la crisis en los siguientes 10 años; también se define por la presencia de un síndrome epiléptico (Fisher 2014). Esta definición es un intento de establecer una concordancia entre la definición oficial de la ILAE y la práctica común de la mayoría de los neurólogos.

En este punto se hace necesario establecer la **definición de crisis epiléptica**. La ILAE propuso considerarla como la manifestación clínica, repentina y transitoria, que resulta de una descarga anormal y excesiva de un grupo de neuronas en el cerebro (Commission 1993). Ese fenómeno anormal puede incluir alteraciones de conciencia, motoras, sensitivas, autonómicas o eventos psíquicos, percibidos por el paciente o un observador. En 1981, la ILAE elaboró una clasificación atendiendo a criterios clínicos y electroencefalográficos, ampliamente utilizada, que establecía una dicotomía entre crisis parciales y generalizadas, aunque añadía también las crisis inclasificables. En 1993, hace otra propuesta basada fundamentalmente en criterios clínicos para poder ser aplicada en medios donde no se disponga de EEG, con fines epidemiológicos. En 2001, la ILAE propone cambiar el término parcial por el de focal, argumentando que el término parcial parecía implicar una parte de una crisis más que una crisis que comienza en una parte de un hemisferio (Engel 2001).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

La ILAE ha realizado varias propuestas para la **clasificación de las epilepsias y los síndromes epilépticos** o modificaciones parciales de las mismas (Commission 1985, Commission 1989, Engel 2001, Engel 2006). La propuesta realizada en 1989 con sus revisiones posteriores ha sido universalmente aceptada y utilizada.

En 1993, la ILAE propuso una guía para la realización de estudios epidemiológicos en epilepsia al constatar que diversos estudios realizados tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo arrojaban resultados discordantes por la falta de acuerdo incluso en conceptos básicos como el ya analizado de la definición de crisis epiléptica y de epilepsia, la clasificación del tipo de crisis y los factores de riesgo para sufrir crisis o epilepsia (Commission 1993). De especial interés es señalar la dicotomía que marca entre epilepsias parciales y generalizadas y el significado que la guía establece para los términos idiopático, criptogénico y sintomático.

Una crisis es considerada **generalizada** cuando la sintomatología clínica no proporciona indicación de una localización anatómica y no hay evidencia clínica de inicio focal. La crisis debería clasificarse como **parcial** cuando hay evidencia de un inicio clínico focal por activación neuronal funcional de una parte de un hemisferio, independientemente de si la crisis es secundariamente generalizada.

El término **idiopático** debería ser reservado para aquellos síndromes epilépticos, generalizados o no, con características clínicas peculiares, hallazgos electroencefalográficos específicos y un origen presumiblemente genético. El término **sintomático** hace referencia a aquellas crisis o epilepsias que se consideran consecuencia de una disfunción cerebral conocida o sospechada, bien sean crisis provocadas (crisis sintomáticas agudas) o crisis no provocadas (por una causa remota o por una enfermedad progresiva del SNC). El término **criptogénico** se debería usar para referirse a aquellas epilepsias o crisis no provocadas, generalizadas o no, en las cuales no se ha encontrado un factor asociado que aumente el riesgo de recurrencia de las crisis. Serían, pues, epilepsias de causa desconocida.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Esta guía ha sido utilizada por la mayoría de los estudios epidemiológicos sobre mortalidad en epilepsia que se han realizado con posterioridad a su publicación. En nuestro conocimiento, hasta el estudio realizado por Loiseau y publicado en 1999 no se había utilizado la clasificación de los síndromes epilépticos propuesta por la ILAE, si bien algunos investigadores revisaron sus cohortes y reclasificaron las epilepsias (Olafsson 1998, Rafnsson 2001).

Para dificultar aún más la comparación entre los resultados de los distintos trabajos, nos encontramos con la distinción propuesta por la ILAE entre epilepsia de **etiología sintomática remota** o **progresiva** (Commission 1993). La etiología sintomática remota hace referencia a condiciones estáticas, con aparición de crisis tras la fase aguda de: alteraciones pre- o perinatales (hipoxia, infección maternofilial, malformaciones del desarrollo cerebral, encefalopatía neonatal severa, retraso mental o motor sin etiología definida), traumatismos craneoencefálicos, lesiones cerebrales postquirúrgicas (por tratamiento de tumores u otras causas), enfermedad cerebrovascular, infecciones o infestaciones del SNC, alcoholismo u otro hábito tóxico antiguo, estados postencefalopáticos y otros. La etiología sintomática progresiva se refiere a enfermedades neurológicas en evolución como: tumores cerebrales, ciertas infecciones por virus lentos o con un curso progresivo, enfermedades autoinmunes, enfermedades metabólicas progresivas y las asociadas con errores del metabolismo identificados y trastornos neurodegenerativos. Tal distinción parece importante, porque los mecanismos que desencadenan el desarrollo de la epilepsia probablemente sean diferentes, y la propia enfermedad subyacente que da lugar a la epilepsia va a condicionar de forma decisiva el pronóstico vital en las epilepsias sintomáticas progresivas. Sólo unos pocos estudios han contemplado esta dicotomía, lo cual influye de forma dramática en las tasas de mortalidad, como ya comentaremos en la discusión.

En el año 2010, la ILAE realizó una última revisión sobre la terminología y los conceptos para la organización de las crisis y la epilepsia, en un intento de

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

incorporar los conocimientos más modernos en los campos de la neuroimagen, genética y biología molecular, proponiendo una nueva clasificación y terminología (Berg 2010). Entre sus principales novedades, propone las siguientes:

- Conceptualizar que las crisis epilépticas generalizadas se originan en algún punto de las redes neuronales distribuidas bilateralmente en ambos hemisferios cerebrales y que rápidamente difunden (no necesariamente afectan a toda la corteza); las crisis epilépticas focales se originan en redes neuronales limitadas a un hemisferio, que pueden estar muy circunscritas o más ampliamente distribuidas. Ambas pueden originarse en estructuras subcorticales.
- Incluir los espasmos como un tipo de crisis epiléptica.
- Eliminar la distinción entre síndromes epilépticos focales y generalizados.
- No establecer distinción entre diferentes tipos de crisis focales (como simples y complejas): se describirían cuando fuese necesario.
- Cambiar la terminología y los conceptos de las causas subyacentes de la epilepsia: “idiopático” por “genético”, “sintomático” por “estructural/metabólico” y “criptogénico” por “causa desconocida”.
- Abandonar la denominación de epilepsias “benignas”.

Sin embargo, esta última propuesta ha sido ampliamente contestada por la comunidad científica internacional (Fisher 2010, Salas-Puig 2011, Casas-Fernández 2012, Panayiotopoulos 2012) y su utilización no se ha generalizado como ocurriera con las propuestas previas. A pesar de sus imperfecciones significativas, gran parte de los neurólogos prefieren continuar utilizando la clasificación previa, con ciertas modificaciones. La propia ILAE está buscando un nuevo y amplio consenso entre los especialistas, por lo que está realizando una extensa consulta a nivel mundial para que todos los neurólogos y médicos interesados en la epilepsia hagan sus comentarios y propuestas, tras las críticas

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

y sugerencias recibidas. De ella nació la definición de epilepsia de 2014, antes comentada.

Hay que añadir a todo esto que la aplicación de la nueva clasificación plenamente, sin introducir algunas apreciaciones y concesiones, haría extraordinariamente difícil la comparación entre los estudios epidemiológicos realizados a partir del año 2010 y los realizados previamente, y así lo puntualizan diversos investigadores, como veremos.

1.2. Diseño de los estudios.

Aunque la práctica totalidad de los estudios realizados sobre epidemiología de la epilepsia encuentran un aumento de la mortalidad, los resultados de los estudios varían sustancialmente y dependen fundamentalmente del tipo de población estudiada (Trinka 2013), según se trate de una cohorte incidente o prevalente y que el estudio se haga de forma prospectiva o retrospectiva.

Podemos acudir a distintas fuentes para identificar a los pacientes epilépticos: centros de atención primaria, registros hospitalarios de pacientes ingresados o ambulatorios, centros para ingreso de pacientes crónicos con retraso mental y/o epilepsia, registros de compañías de seguros, laboratorios de electroencefalografía… Se considera que un estudio está basado en la población general cuando se establece que el registro ha identificado a la gran mayoría de personas que padecen epilepsia en el área de estudio (Forsgren 2005b).

Los estudios basados en la **población general**, prospectivos, con largo seguimiento, se consideran el “gold standard” en la investigación de la mortalidad, pues capturan todo el espectro de afectación e incluirían también a los pacientes con formas más benignas de epilepsia, de modo que proporcionarían una estimación más exacta de la mortalidad en la población

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

epiléptica general; su principal desventaja es la falta de exactitud en el diagnóstico de la epilepsia propiamente dicha, de modo que pueden incluir personas sin epilepsia, con un riesgo distinto de mortalidad; también serian imprecisos en la información que proporcionan respecto a la etiología y el síndrome epiléptico; el uso de una población estándar de referencia no permitiría corregir las diferencias regionales en la mortalidad (Trinka 2013).

Por el contrario, los estudios de mortalidad en epilepsia basados en **cohortes hospitalarias** o **centros de referencia** para epilepsia son mucho más exactos y precisos en el diagnóstico de epilepsia y de su causa, pero sufren el sesgo de recoger a los pacientes más severamente afectados y con mayor comorbilidad. Probablemente esto conduce a una proporción mayor de muertes relacionadas con la epilepsia, lo cual no es aplicable a la población general. Sin embargo, también es cierto que los individuos deben sobrevivir lo suficiente como para ser remitidos a centros especializados, por lo que las muertes más tempranas podrían no ser registradas.

Se ha postulado que los estudios de **cohortes prevalentes** podrían fallar en la identificación de los casos nuevos de epilepsia e ignorarían la alta mortalidad inicial, con pérdida de las muertes por tumores cerebrales en particular. Las cohortes prevalentes subestimarían la mortalidad a corto plazo porque los casos más graves morirían en las fases iniciales de la enfermedad y no estarían incluidos en el cálculo de las muertes durante el período de observación.
Por otro lado, las cohortes prevalentes sobreestimarán la mortalidad si los casos más benignos de epilepsia que no han experimentado crisis en muchos años no están incluidos en la cohorte y en cambio estarán incluidas las epilepsias más graves (Logroscino 2005).

Las **cohortes incidentes** son heterogéneas por el número de crisis que precede al diagnóstico y, por lo tanto, la duración de la epilepsia previa al

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

diagnóstico. Los fallos para establecer el inicio de la enfermedad y, en consecuencia, del periodo de seguimiento es un factor de confusión en los estudios de mortalidad en epilepsia. Sin embargo, permiten conocer la mortalidad desde un momento más precoz de la evolución de la enfermedad, sin perder las muertes en las fases más iniciales.

Los estudios **retrospectivos** siempre están sometidos a la dificultad de la calidad de la información recogida y al rigor en la cumplimentación de las historias clínicas cuando se registró la información, sin posibilidad para mejorar el valor de esa información. Los estudios **prospectivos** permitirían un diseño ajustado a sus objetivos.

El **tiempo de estudio** es otro problema adicional que introduce error en los estudios de mortalidad. La falta de significación estadística para ciertos predictores de mortalidad puede reflejar un tiempo relativamente corto de seguimiento o un tamaño pequeño de muestra. Las tasas de mortalidad en epilepsia varían con el tiempo, por lo que son necesarios estudios a largo plazo, que se extiendan durante décadas. Durante ese tiempo se han producido importantes cambios en el conocimiento y tratamiento de la epilepsia, que han podido afectar a la mortalidad. De ahí la dificultad en comparar las causas de muerte y la propia mortalidad global en estudios realizados recientemente con otros llevados a cabo hace décadas (Hitiris 2007).

Hay algunos estudios recientes basados en grandes cohortes hospitalarias, con diagnóstico confirmado de epilepsia y largo tiempo de seguimiento, que pueden evitar estos sesgos, al menos parcialmente, como más adelante analizaremos (Mohanraj 2006, Trinka 2013).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

1.3. Registro de la muerte y de sus causas.

Es fundamental disponer de **bases de datos** a nivel nacional en materia de estudios epidemiológicos sobre distintas enfermedades, que puedan ser conectados con los **registros nacionales de mortalidad**, y así permitan conocer con fiabilidad los fallecimientos ocurridos en un determinado periodo de tiempo, ya que puede ser especialmente difícil saber el estado vital de una persona que ha dejado de ser atendida en un determinado servicio de salud. Los países que han liderado los estudios sobre mortalidad en epilepsia a nivel mundial son precisamente los que han tenido a su disposición tales medios desde hace décadas, pues les ha permitido identificar a los pacientes fallecidos de forma relativamente fácil, rápida y segura (Cockerell 1994, Olafsson 1998, Lindsten 2000, Mohanraj 2006, Nevalainen 2013, Trinka 2013). La falta de estos medios informatizados esenciales y las trabas burocráticas para acceder a los que había disponibles han sido algunas de las principales dificultades que hemos sufrido para poder realizar el presente trabajo en nuestro medio y que resolvimos como explicaremos en el apartado de “Pacientes y método”.

Las **pérdidas de seguimiento** de los pacientes también pueden ser una fuente importante de sesgo, cuando éstas se producen por tratarse de pacientes más enfermos o debilitados, ya que los pacientes con pérdida de seguimiento podrían incrementar la cifra de mortalidad. Callaghan, en su estudio con pacientes afectos de epilepsias farmacorresistentes en dos grandes centros estadounidenses, reflexiona sobre la falta de información del neurólogo en relación con la muerte de sus pacientes, de modo que el 12% de los pacientes con pérdida de seguimiento en su estudio habían fallecido. No se puede presuponer que un paciente al que se ha perdido el seguimiento está vivo (Callaghan 2014). Se debe realizar un seguimiento sistemático a corto y largo plazo.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

La mayoría de los estudios utilizan los **certificados de defunción** como instrumento básico para conocer la causa de la muerte. Ya los primeros estudios poblacionales hablan de su baja fiabilidad (Zielinski 1974, Hauser 1980). Estudios posteriores han demostrado que la fiabilidad de los certificados de defunción es inadmisiblemente baja aun en países desarrollados, especialmente en lo que se refiere al establecimiento de la epilepsia como causa del fallecimiento (Sander 1987). Así, en el estudio realizado por Harvey en 1993 sobre mortalidad infantil sólo en la mitad de las muertes atribuibles a epilepsia constaba la epilepsia como causa fundamental en el certificado de defunción. En un estudio realizado por Luhdorf en 1987 en población adulta, que incluía a 11 pacientes con epilepsia activa, los cuales murieron de forma repentina e inesperada de causa desconocida y en circunstancias compatibles con una crisis epiléptica, sólo se registró la epilepsia en el certificado de defunción en un caso. Más recientemente, Bell y cols. establecieron que el sistema de certificación de la muerte en el Reino Unido no era efectivo para el estudio de la mortalidad en epilepsia, ya que sólo en una minoría de pacientes epilépticos activos se registraba la epilepsia como causa de la muerte, como factor relacionado o como antecedente significativo; los forenses informaban de la epilepsia como causa de la muerte con mayor probabilidad (Bell 2004). La mayoría de los estudios hacen también referencia expresa a las limitaciones que impone el uso de los certificados de defunción para conocer la causa de la muerte así como los errores en su clasificación (Zielinski 1970, Hauser 1980, Forsgren 1996a, Shackleton 1997, Nilsson 1997, Ding 2006, Rakitin 2011). Estas dificultades son aún más manifiestas en los países en vías de desarrollo, donde los certificados de defunción no son fiables, se realizan muy pocas autopsias y la causa de la muerte no se conoce habitualmente con certeza (Carpio 2005). Incluso en los países desarrollados las **autopsias** son poco frecuentes en muertes no judiciales, de modo que aunque sólo se sospeche de una forma muy general la causa de la muerte, no se solicita autopsia clínica si se considera que la muerte se ha producido por causas naturales (Shojania 2008).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Una forma de aumentar la fiabilidad en el diagnóstico de la causa de la muerte es combinar la información obtenida de los certificados de defunción o de los institutos nacionales de estadística de los respectivos países con otras fuentes importantes de datos como son los **informes hospitalarios**, los **informes de los médicos de atención primaria** y la información aportada por **testigos del fallecimiento**. En Suecia se realizaron dos estudios que comparaban los informes de mortalidad hospitalarios con los certificados de defunción de pacientes fallecidos en el hospital o en el domicilio y su repercusión en las estadísticas de mortalidad (Johansson 2000, Johansson 2002). Encontraron que la causa principal no quedaba claramente recogida en muchos de los certificados de defunción en las muertes extrahospitalarias. Además, la falta de exactitud y las omisiones en el registro de trastornos crónicos tanto en muertes hospitalarias como extrahospitalarias influyó en un número significativo de casos en la codificación definitiva de la causa de la muerte. Otros autores ya habían advertido de la variabilidad que introducían los patrones y hábitos de certificación en la ponderación de la enfermedad, con una clara tendencia a certificar las causas respiratorias y cardiovasculares como causa fundamental de la muerte en detrimento de otras causas evidentes, incluso en pacientes fallecidos en el hospital (Goldacre 1993). La denominada autopsia verbal, con la realización de un interrogatorio dirigido y completo a los testigos del fallecimiento, ha demostrado ser un método complementario eficaz a la hora de establecer con fiabilidad la causa de la muerte en estudios sobre muerte súbita en pacientes epilépticos (Aspray 2005).

2. MEDIDAS PARA ESTIMAR LA MORTALIDAD.

Se han utilizado distintas medidas para estimar la mortalidad dependiendo de los diseños de los estudios. Las más empleadas han sido:

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

- El **índice de mortalidad** indica la tasa de incidencia de muerte en una cohorte. Se calcula como el número de muertes en un período de tiempo determinado dividido por las personas-año en riesgo. Las personas-año en riesgo es la suma de los tiempos con riesgo de padecer el evento (en este caso, fallecer) de cada uno de los individuos que han pertenecido a la población en estudio en algún momento del periodo de seguimiento. Este índice estima el riesgo individual de muerte.

- La **letalidad** es la proporción de sujetos que muere en una cohorte durante un periodo de tiempo. Se calcula como el número de muertes dividido entre el número de sujetos con enfermedad en la cohorte. Estima el riesgo promediado de muerte.

  El índice de mortalidad y la letalidad son medidas adecuadas de la mortalidad tanto en estudios prospectivos como retrospectivos (Logroscino 2005).

- La **tasa de mortalidad estandarizada** (TME) se define como la relación entre las muertes observadas en la población a estudio y las muertes esperadas si el grupo hubiese experimentado las mismas muertes por sexo y edad que la población de la cual procede, en el mismo periodo de tiempo. Se usa comúnmente como medida de la mortalidad y de comparación entre diferentes estudios. Esto conlleva problemas metodológicos relevantes. Dado que la TME se calcula usando la distribución por edad y sexo del grupo al que se refiere, no pueden compararse poblaciones cuyos estándares no sean similares; esto afectaría incluso a la misma población a lo largo de los años, si la distribución por edad y sexo cambiase. De ahí que la comparación directa de la TME en diferentes estudios sea problemática, porque las poblaciones difieren en diversos aspectos, como la distribución de la epilepsia por grupos de edad o sexo o la distribución de los factores de

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

riesgo (Logroscino 2005). Aunque la estandarización por edad y sexo fuese correcta, existen otros factores que hacen heterogéneas a las poblaciones, como serían las distintas proporciones de cada tipo epilepsia en las diferentes poblaciones, distinta frecuencia de crisis, número de tratamientos ensayados, respuesta a los mismos, etc. (Hitiris 2007).

- El **índice de mortalidad proporcional** (PMR, del inglés *proportional mortality rate*) hace referencia a la proporción de muertes debidas a diferentes causas. Se calcula como la proporción de muertes debidas a una causa dividido por la proporción de muertes debida a otras causas. También podemos utilizar simplemente la **mortalidad proporcional**, que es el porcentaje de pacientes fallecidos por una determinada causa.

- El **cociente o razón de riesgos** (HR , del inglés *hazard ratio*) es el cociente entre 2 funciones de riesgo; en el caso de los estudios de mortalidad, es una expresión de la diferencia entre dos curvas de supervivencia: representa la reducción del riesgo de muerte de un grupo comparado con el grupo control, durante el tiempo de seguimiento. Expresa en un quebrado la probabilidad relativa de reducción del riesgo. Es una medida relativa expresiva de todo el tiempo de seguimiento.

3. PRINCIPALES ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE MORTALIDAD EN EPILEPSIA.

3.1. Estudios basados en la población general.

Se han publicado 9 estudios de gran impacto científico sobre mortalidad en pacientes epilépticos basados en la población general, algunos prolongados a lo largo de décadas, cuyas características principales se resumen en la tabla 1.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3.1.1. Diseño general de los estudios.

El estudio más antiguo, realizado en Varsovia (Polonia) y publicado por **Zielinski** en 1974, se realizó de forma retrospectiva sobre una cohorte prevalente estudiada en 1970. Se identificó a la población epiléptica de Varsovia atendida entre 1965-1969, a través de los archivos de los servicios que atendían a pacientes neurológicos y psiquiátricos ambulatorios o ingresados, de la Oficina Nacional de Seguros y de instituciones para ingresos a largo plazo; establecieron un subgrupo de estudio con pacientes fallecidos en un hospital mental durante un periodo más prolongado de tiempo. Incluyeron todos los grupos de edad. El seguimiento fue sólo de 3 años. El índice de mortalidad se calculó únicamente para el año 1969, porque se consideró que los informes médicos de los pacientes ambulatorios de ese año eran más fiables, como lo reflejó el hecho de que casi la mitad de las muertes registradas ocurrieron ese año.

El estudio realizado por **Hauser** en Rochester, Minnesota (EEUU), publicado en 1980, analizó una cohorte histórica incidente de todas las edades, reclutada entre 1935 y 1974, utilizando los archivos de la Clínica Mayo y de otros servicios médicos. El seguimiento osciló entre 1 y 39 años, con una mayoría de pacientes seguidos entre 5 y 20 años.

El ***National General Practice Study of Epilepsy*** (NGPSE) llevado a cabo en el Reino Unido es un estudio prospectivo, sobre una población incidente, reclutada entre 1984 y 1987, de todas las edades, a través de los médicos generales del país, siendo revisados los diagnósticos por un comité de expertos. Se realizó la valoración de resultados a los 6,9 años (Cockerell 1994), a los 9 años (Cockerell 1997), a los 11,8 años (Lhatoo 2001) y a los 22,8 años (Neligan 2011a) de tiempo medio de seguimiento.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Olafsson y cols. (1998) realizaron un estudio en Islandia, basado en la población, sobre una cohorte histórica incidente, reclutada entre 1960 y 1964, con un seguimiento de hasta 30 años. Hubo un 3% de pérdidas del seguimiento.

El estudio de **Loiseau** y cols., realizado en Gironda (departamento del sudoeste de Francia), analiza la mortalidad a corto plazo (un año) de una población incidente de todas las edades, de forma prospectiva, tras el diagnóstico de una primera crisis, entre 1984 y 1985 (Loiseau 1999). La cohorte se identificó a través de los datos recogidos por todos los neurólogos y electroencefalografistas del área de estudio, que posteriormente fueron analizados. Se establecieron las categorías de epilepsia definida, probable o posible. Los autores definen su estudio como semipoblacional (Loiseau 1990). Se perdió el seguimiento del 3,9% de la muestra. El principal sesgo de este estudio probablemente procede del corto periodo de seguimiento.

Lindsten y cols. publicaron en el año 2000 un estudio prospectivo realizado en una población incidente adulta sueca, reclutada en la provincia de Västerbotten (al norte de Suecia), entre 1985 y 1987, con la colaboración de los médicos generales y los especialistas del área de estudio, en seguimiento durante 11 años.

Más recientemente, **Ding** y cols. llevaron a cabo un estudio en una amplia población rural China. Es uno de los pocos estudios realizados en países en vías de desarrollo. Analiza de forma prospectiva una cohorte prevalente, con pacientes mayores de dos años. Este estudio es el que adolece de las mayores dificultades diagnósticas, ya que se realizó el reclutamiento de los pacientes a través de los médicos de atención primaria, entrenados por neurólogos, sin el soporte de la electroencefalografía y de los métodos de neuroimagen para el diagnóstico de la epilepsia y de su causa. El propio diseño introduce importantes sesgos al incluir únicamente a pacientes que hubiesen sufrido crisis convulsivas (primaria o secundariamente generalizadas) y excluir aquellos

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

pacientes con problemas de aprendizaje, de conducta o psiquiátricos, así como con enfermedades neurológicas progresivas y otras enfermedades crónicas. Uno de los objetivos principales del estudio era la evaluación de la eficacia del fenobarbital (PB) en el control de la epilepsia en una gran población rural china (Wang 2006). Se informó de los resultados tras un seguimiento de 25 meses (Ding 2006) y 6,1 años (Ding 2013).

Rakitin y cols. (2011) realizaron un estudio poblacional en la ciudad estonia de Tartu. Se analizaron retrospectivamente dos grupos de pacientes: un grupo de epilepsia crónica (prevalente), de todas las edades, y otro de pacientes con epilepsia de nuevo diagnóstico (incidente), con edad igual o mayor a 20 años (Öun 2003a, Öun 2003b). Los pacientes se reclutaron entre 1994 y 1996. El tiempo medio de seguimiento para la cohorte incidente fue de 12,5 años y para la prevalente fue de 11 años. Asumieron los criterios clasificatorios de la ILAE.

El último de los estudios poblacionales que vamos a reseñar es el llevado a cabo en Finlandia por **Nevalainen** (2013). Se estudió la mortalidad a largo plazo entre los pacientes con diagnóstico nuevo de epilepsia, identificándolos por el reembolso de la medicación antiepiléptica realizado a través del Instituto de Seguros Sociales de Finlandia. El diagnóstico de epilepsia debe ser realizado en Finlandia por un neurólogo en función de los criterios diagnósticos de la ILAE. Sin embargo, con este método los pacientes institucionalizados por su enfermedad no pueden ser localizados, según comentan los autores. Tampoco permite tener información respecto a la etiología de la epilepsia. Compararon la totalidad de los pacientes epilépticos con la de una cohorte de referencia identificada de entre la población general. Los pacientes se reclutaron entre 1990 y 1994. El tiempo medio de seguimiento fue de 14,6 años. Los autores analizaron fundamentalmente la mortalidad por causas específicas de fallecimiento. Aportan sus resultados en términos de HR y de exceso de mortalidad.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 1. Estudios sobre mortalidad en epilepsia en la población general.

Estudio	País	Método	Fecha inicio	Periodo observ. (años)	Edad	Pacientes	Muertes	Personas -año	TME (IC 95%)
Zielinski, 1974	Varsovia, Polonia	Retrospectivo, prevalente	1967	3	Todas	6.710	218	N/D	1,8
Hauser, 1980	Rochester, Minnesota, EEUU	Retrospectivo, incidente	1935	39	Todas	618	187	8.233	2,3 (1,9-2,6)
Cockerell, 1994	Reino Unido	Prospectivo, incidente	1984	6,9+	1-90 años	1.091	161	7.500	2,5 (2,1-2,9)*
Olafsson, 1998	Islandia	Retrospectivo, incidente	1960	30	N/A	224	45	6.308	1,6 (1,2-2,2)
Loiseau, 1999	Gironda, Francia	Prospectivo, incidente	1984	1	Todas	804	149	804	9,3 (7,9-10,9)
Lindsten, 2000	Västerbotten, Suecia	Prospectivo, incidente	1985	11	>16 años	107	39	850	2,5 (1,2-3,2)
Lhatoo, 2001	Reino Unido	Prospectivo, incidente	1984	11,8+	1-90 años	792	199	11.400	2,1 (1,8-2,4)*
Ding, 2006	China	Prospectivo, prevalente	2001	2+	>2 años	2.455	35	N/D	3,9 (3,8-3,9)
Rakitin, 2011	Tartu, Estonia	Retrospectivo, incidente	1994	12,5+	>19 años	81	39	790	2,6 (1,8-3,5)
Rakitin, 2011	Tartu, Estonia	Retrospectivo, prevalente	1994	11+	0-76 años	309	99	2.727	3,1 (2,5-3,8)
Neligan, 2011	Reino Unido	Prospectivo, incidente	1984	22,8+	1-90 años	792	300	19.144	2,2 (1,9-2,5)*
Nevalainen, 2013	Finlandia	Retrospectivo, incidente	1990	14,6+	10-74	10.818	3.558	137.610	Mortalidad aumentada
Ding, 2013	China	Prospectivo, prevalente	2001	6,1+	> 2 años	1986	206	N/D	2,9 (2,6-3,4)

N/D: no disponible. *Epilepsia definida o posible. +Tiempo medio de seguimiento.

3.1.2. Diferencias metodológicas.

Es importante reseñar algunas diferencias metodológicas fundamentales entre los diversos estudios, porque indudablemente han influido en sus resultados y en la posibilidad de explicar las diferencias encontradas.

El primero de los factores a considerar es la propia **definición de epilepsia** utilizada.

Los estudios realizados en Polonia por Zielinski (1974) y en Estados Unidos por Hauser (1980) estudiaron pacientes con epilepsia definida, los cuales habían sufrido al menos dos crisis no provocadas, aunque el estudio americano analiza dos subgrupos adicionales, uno con crisis única no provocada y otro con convulsiones febriles únicas o repetidas.

Los estudios realizados en el Reino Unido por Cockerell (1994), Islandia por Olafsson (1998), Francia por Loiseau (1999) y Suecia por Lindsten (2000) incluyeron personas que habían tenido una única crisis no provocada en el momento del reclutamiento de los pacientes para el estudio. El estudio islandés puntualizó que la supervivencia de los sujetos con crisis no provocadas era similar en el grupo de pacientes con crisis recurrentes y en el grupo de crisis únicas y recurrentes considerado conjuntamente. El estudio del Reino Unido incluye un 15% de pacientes que habían sufrido crisis sintomáticas agudas. Este estudio realiza un análisis diferenciado entre los pacientes con epilepsia definida y probable/posible. En la última revisión que el NGPSE realizó a los 20 años de seguimiento, mantiene a los pacientes en las categorías de epilepsia definida y posible/probable, pues valoraron que introducirían un sesgo si no revisaban las categorías en los casos en remisión o los fallecidos que ya habrían concluido el estudio y consideraron que así no se modificaba la valoración longitudinal. Sin embargo, revisan el diagnóstico de crisis sintomáticas agudas y epilepsia sintomática remota y recalculan las TME. El estudio chino sólo identifica pacientes que han sufrido dos crisis convulsivas en los 12 meses previos y el trabajo estonio utiliza la definición de epilepsia de la ILAE.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

El segundo factor que modifica significativamente las tasas de mortalidad en epilepsia tiene relación con **la etiología y su clasificación**.

Es fundamental la utilización de las técnicas de imagen para establecer con precisión la causa de la epilepsia. En muchos de los estudios basados en la población, el diagnóstico de la epilepsia se realizó antes de la introducción de la tomografía axial computarizada (TAC) y de la resonancia magnética nuclear (RNM). El estudio francés (Loiseau 1999) hace referencia a la utilización de la TAC en el 57% de los casos (76% de aquellos diagnosticados como epilepsias sintomáticas parciales). El estudio sueco de Lindsten (2000) las utilizó de forma más generalizada, de modo que a todos los pacientes se les realizó TAC y/o RNM cerebral. El NGPSE se inició en 1984; en su metodología utilizó la TAC craneal como instrumento para establecer la etiología de la epilepsia, pero no especifica en qué medida, sino solamente "en los casos en que estaba disponible" (Hart 1989). El estudio chino no utilizó las técnicas de neuroimagen. El estudio finlandés incluye en su metodología la realización de TAC y RNM cerebral.

En cuanto a los criterios de clasificación utilizados, salvo el estudio francés de Loiseau, el estonio de Rakitin y el finlandés de Nevalainen, que se ajustan a las recomendaciones de la ILAE, el resto de estudios basados en la población no hacen referencia a las epilepsias criptogénicas, sino que las incluyen en el grupo de las idiopáticas e incluyen las epilepsias causadas por enfermedades cerebrales progresivas en el grupo de las epilepsias sintomáticas remotas. El estudio sueco (Lindsten 2000), si bien dice utilizar las recomendaciones clasificatorias para los tipos de crisis y la guía para los estudios epidemiológicos de la ILAE, hace referencia expresa a que no diferenciaban entre epilepsias idiopáticas y criptogénicas y las epilepsias causadas por tumores del SNC las clasifica como sintomáticas remotas, independientemente de que las crisis hayan sido el síntoma de presentación o no. El estudio de Rochester (Hauser 1980) y el NGPSE (Cockerell 1994) establecen subgrupos específicos de epilepsias provocadas por lesiones cerebrales que estaban presumiblemente

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

presentes en el momento del nacimiento, refiriéndose a ellos como neurodéficit o déficit congénito.

El tercer factor que condiciona de forma esencial los resultados es **el registro de los fallecimientos y la identificación de la causa de la muerte**. La mayoría de los estudios basados en la población general utiliza los certificados de defunción para establecer la muerte y su causa. El estudio polaco, además, dispuso de autopsia en casi la mitad de los casos, revisó los informes médicos y de las compañías de seguros para aumentar la fiabilidad del diagnóstico y entrevistó a los familiares en los casos en los que la información era insuficiente. El estudio de Rochester solamente utilizó los certificados de defunción. En el NGPSE la causa principal de la muerte se obtuvo de los certificados de defunción y no utilizaron ninguna otra fuente de información clínica o paraclínica para aumentar la fiabilidad en su valoración final a los 20 años de seguimiento. En el estudio islandés de Olafsson, el estado de vivo o fallecido y la causa de la muerte se obtuvo del Registro Nacional Islandés. En el estudio francés, la información respecto a la fecha y causa de la muerte fue obtenida por el médico general o por un especialista. La información para establecer la causa de la muerte se obtuvo del Registro Sueco de Causa de Muerte en el estudio de Lindstein, así como de los archivos clínicos de los pacientes. En el estudio chino, los médicos de atención primaria locales registraron los fallecimientos; la causa de la muerte se estableció por el contexto clínico y las autopsias verbales, y la información se obtuvo de los certificados de defunción, informes de los médicos generales y entrevistas a los familiares de los fallecidos. Los autores reconocen que es frecuente no informar de los fallecimientos en China. En el estudio de Rakitin, los fallecimiento se constataron a través del Registro de Mortalidad de Estonia; no se concedió fiabilidad a los certificados de defunción para conocer la causa de la misma. Por último, en el estudio finlandés de Nevalainen las causas de la muerte se conocieron por los datos del Instituto de Estadística de Finlandia.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3.2. Estudios basados en hospitales y centros de epilepsia.

Analizaremos los diseños de los estudios de mayor relevancia que han investigado la mortalidad en epilepsia en poblaciones hospitalarias o de centros especializados en epilepsia, en pacientes adolescentes y adultos. Sus principales características se resumen en la tabla 2.

El estudio de **White**, publicado en 1979, se realizó entre todos los pacientes ingresados en el Centro Chalfont para Epilepsia, Buckinghamshire (Reino Unido), de estancias medias y largas, entre 1931 y 1971, con seguimiento hasta 1977. Se trata, por tanto, de una población prevalente estudiada retrospectivamente. Muchos de los pacientes estaban severamente afectados por la epilepsia, con tratamiento anticonvulsivante e incapacitados para vivir fuera de este ambiente protegido, donde se presta asistencia, rehabilitación y cuidados. Sin embargo, convivían con otros pacientes epilépticos con un estado general y neurológico mucho menos afectado, más similares a los pacientes ambulatorios de una consulta, que vivían en el centro en un intento de escapar a la estigmatización de la época y conseguir un trabajo que allí se les proporcionaba. Los investigadores no especifican la definición de epilepsia. Excluyeron del estudio las epilepsias de etiología traumática o por enfermedad progresiva. El estudio se realizó antes del uso generalizado de la TAC cerebral. Sólo se incluyeron pacientes sometidos un período prolongado de tiempo a tratamiento anticonvulsivante. La información respecto al fallecimiento de los paciente se obtuvo del Registro Central del Servicio Nacional de Salud y de la Oficina de Estudios y Censo de la Población. La causa de la muerte se conoció mediante los certificados de defunción. Hubo un interés especial en investigar la relación entre el exceso de muertes por cáncer y el uso de fármacos antiepilépticos, principalmente fenitoína (PHT) y fenobarbital (PB).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

El estudio de **Klenerman**, publicado en 1993, fue realizado también en el Centro Chalfont para Epilepsia. Es un estudio retrospectivo, que registra una población prevalente muy seleccionada, con pacientes gravemente afectados, con seguimiento durante 11 años, desde 1980 hasta 1990. En esta época el centro cambió su política de admisiones y sólo residían los pacientes más incapacitados por su enfermedad. Al igual que en el estudio de White de 1979, no están incluidos en el estudio las epilepsias de causa sintomática rápidamente progresiva o neoplásica. Se obtuvieron los certificados de defunción de todos los pacientes fallecidos durante el periodo de estudio y los informes necrópsicos de la mayoría. En esta ocasión, los investigadores tampoco especifican la definición de epilepsia ni hacen referencia a la mortalidad según la etiología de la epilepsia.

El estudio realizado por **Nilsson** en Suecia (Nilsson 1997) es el que incluye el mayor número de pacientes y de personas-año en seguimiento de todos los estudios que se han realizado en cohortes seleccionadas y el 2º considerando también los estudios en la población general. Identificaron a todos los pacientes mayores de 15 años que había sido asistidos en cualquier hospital de Estocolmo, al menos en urgencias, y dados de alta con el diagnóstico de epilepsia entre 1980 y 1989. Se realizó la observación durante 13 años. Se trata, por tanto, de una cohorte prevalente e incidente en estudio de seguimiento. Su método para la selección de los pacientes pudo introducir un sesgo hacia las epilepsias más severas y hacia los pacientes con enfermedades asociadas, ya que son los que más probablemente acudirían a un hospital en algún momento; esto puede influir en las tasas de mortalidad. Establecieron como diagnóstico de epilepsia la ocurrencia de al menos 2 crisis no provocadas o de una crisis generalizada tonicoclónica con actividad epileptiforme en el EEG. Los autores investigaron la exactitud del diagnóstico de epilepsia en su estudio, para lo cual analizaron una muestra tomada de la propia cohorte y determinaron que el diagnóstico de epilepsia era erróneo en aproximadamente el 20% de los pacientes. El diseño del estudio permitió dar TME por grupos de edad, sexo y causas de muerte, pero no en relación con la etiología de la epilepsia, tipo de

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

crisis, frecuencia de crisis y duración de la epilepsia. Los autores no comunicaron las TME para muerte súbita en epilepsia ni para status epiléptico, argumentando que estos diagnósticos no se recogen habitualmente en los certificados de defunción. No obstante, se realizó autopsia en el 48% de los fallecidos.

El estudio holandés, liderado por **Shackleton** (1999), investigó de forma retrospectiva una cohorte incidente, atendida en régimen ambulatorio o de ingreso, en su instituto para estudio de la epilepsia, entre los años 1953 y 1967, con un seguimiento de hasta 40 años. Se perdió el seguimiento en el 7% de la cohorte. El diagnóstico de epilepsia se realizó con datos clínicos y electroencefalográficos utilizando los métodos de clasificación de Penfield y Jasper; no se contó con el apoyo de las técnicas de neuroimagen. Los autores investigan fundamentalmente las causas de la muerte y su relación con el tiempo de seguimiento y la edad en el momento del diagnóstico, sin investigar su relación con la etiología o los tipos de epilepsia. Sólo utilizan la información obtenida de los certificados de defunción para establecer la causa de la muerte; no identifican las muertes súbitas.

En 2003, **Carpio** y cols. publicaron un estudio sobre mortalidad en epilepsia en pacientes atendidos en cinco grandes hospitales de Ecuador entre 1997 y 2000. Se trataba de un estudio prospectivo sobre una cohorte incidente de pacientes con diagnostico nuevo de epilepsia, de todas las edades. Utilizaron la definición de epilepsia de la ILAE, su clasificación etiológica y los tipos de crisis. Entre los principales sesgos del estudio se cuentan el número reducido de pacientes, la pérdida importante de seguimiento y la poca fiabilidad de los certificados de defunción.

En 2006, **Mohanraj** y cols. publicaron su estudio, basado en una población atendida en su Unidad de Epilepsia hospitalaria en Glasgow y reclutada durante un período de 20 años (1981-2001), con finalización de

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

seguimiento en 2003. Se analizaron dos cohortes, una incidente, con el diagnóstico de epilepsia de novo, y otra prevalente, de pacientes tratados crónicamente de epilepsia y que eran referidos a la mencionada unidad por control inadecuado de las crisis, en el mismo periodo del estudio. Sin embargo, otros centros en su misma área funcionan también como centros de referencia para pacientes epilépticos. Compararon con la mortalidad de una cohorte extraída de la población escocesa de referencia. Los autores aseguran que las pérdidas de seguimiento fueron escasas. No especificaron los criterios clasificatorios empleados. La información relativa a la causa de la muerte se obtuvo tanto de los certificados de defunción, como de la información aportada por los médicos de atención primaria, familiares y cuidadores y por el Centro Nacional de Estadística. Los autores establecen que habrían identificado todas las muertes ocurridas en Escocia, pero por el método utilizado podrían desconocerse las muertes ocurridas en otras partes del Reino Unido o en pacientes emigrantes.

Nevalainen y cols. publicaron un estudio en 2012 realizado sobre una cohorte de pacientes adultos en un centro terciario finlandés para el tratamiento de la epilepsia. Se trata de un grupo prevalente. Analizaron retrospectivamente la información médica relacionada con los pacientes atendidos en dos años consecutivos en dicho centro (1996-1997). Los autores utilizan las recomendaciones clasificatorias de la ILAE. Sólo en el 13% de los pacientes se realizó RNM cerebral; un 85% tenía realizada al menos una TAC craneal. El periodo de observación fue de 9 años. Se tomó una muestra aleatorizada de la población de referencia sin epilepsia para establecer las comparaciones. La información relativa a la causa de la muerte se obtuvo de fuentes nacionales de estadística exclusivamente. Los autores analizan sus resultados en función del HR y del exceso de mortalidad por causas de muerte, pero no aportan TME.

El estudio más reciente del que disponemos es el realizado por **Trinka** y cols. y publicado en 2013. Probablemente sea el estudio cuyo diseño guarda

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

más similitudes con el nuestro. Lo realizaron de modo retrospectivo en una gran cohorte hospitalaria adulta con epilepsia confirmada en la región del Tirol (Austria), con inclusión de los pacientes en el estudio durante 30 años (1970-1999) y seguimiento hasta su muerte o 31 de diciembre de 2003. El departamento de Neurología de Innsbruck, Austria, en el que se realizó el estudio, era el único centro de referencia para la atención especializada en epilepsia de la región durante el periodo reseñado; por tanto, parece que la población en estudio es representativa de su área, aunque no reúna a todos los pacientes diagnosticados de epilepsia. Aunque la investigación se realizó en la totalidad de los pacientes atendidos en el centro (pacientes crónicos y pacientes de nuevo diagnóstico, por tanto, cohorte prevalente más incidente), se realizó un análisis del subgrupo de pacientes con nuevo diagnóstico de epilepsia (cohorte incidente). Los investigadores establecieron el diagnóstico y la clasificación de las epilepsias de acuerdo con las recomendaciones de la ILAE. Hay que señalar que en el grupo de epilepsias sintomáticas no se incluyeron los tumores del SNC, pues argumentan los autores que acarrean un elevado riesgo de mortalidad; por tanto, se entiende que hace referencia a las epilepsias de causa sintomática remota. Los pacientes fallecidos se localizaron enlazando la base de datos de pacientes epilépticos con el Registro de Mortalidad Regional del Tirol. Si el fallecimiento ocurrió fuera de Austria, la muerte no se habría registrado. La fuente de información para conocer las causas de la muerte fueron los certificados de defunción.

Destacaremos, finalmente, otros dos estudios, llevados a cabo con objetivos más concretos, pero especialmente interesantes.

Uno es el trabajo realizado por **Nashef** y cols. (1995a) y realizado en una cohorte prevalente de pacientes adultos atendidos en régimen ambulatorio en varias centros especializados de referencia para pacientes neurológicos en el Reino Unido. El reclutamiento de los pacientes se realizó de 1990 a 1993. El objetivo fundamental del estudio era conocer la incidencia de muerte súbita, aunque también aporta cifras de mortalidad global. Los diagnósticos sindrómicos

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

de epilepsia se basaron en la clasificación de la ILAE. La información relativa a las muertes se recogió de los médicos generales, archivos hospitalarios, informes de los forenses, informes de mortalidad y certificados de defunción.
Forsgren y cols. (1996) realizaron en Suecia un estudio retrospectivo de mortalidad en una cohorte prevalente de personas con retraso mental conocido, con epilepsia y sin ella, con parálisis cerebral asociada o no; el seguimiento se realizó durante 7 años (1985-1992). Se revisaron los certificados de defunción y todos los informes médicos disponibles.

Hay estudios realizados en cohortes altamente seleccionadas, como los llevados a cabo por Lühdorf y cols. (1987) para conocer la mortalidad entre pacientes epilépticos mayores de 60 años, Hennessy y cols. (1999) y Salanova y cols. (2002) entre pacientes sometidos a lobectomía temporal, el de Nilsson y cols. (2003) para estudiar la mortalidad entre pacientes remitidos a estudio previo a cirugía de la epilepsia y su pronóstico según se interviniesen o no y el de Callaghan (2014) realizado en una cohorte prevalente de pacientes adultos con epilepsia fármaco-resistente. Su análisis escapa a los objetivos de este trabajo, aunque podamos referirnos puntualmente a alguno de ellos.

Igualmente, no hemos incluido en nuestro análisis otros estudios más antiguos, como los realizados por Hendriksen (1967), Hutchinson (1976) o Singer (1976), por adolecer de importantes problemas metodológicos que hacen difícil su comparación o estar realizado en poblaciones muy seleccionadas, como las que acceden a contratar un seguro médico, con un pronóstico presumiblemente distinto al del resto de la población epiléptica.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 2. Estudios sobre mortalidad en epilepsia en poblaciones seleccionadas.

Estudio	País	Fuente de población	Método	Fecha inicio	Periodo observ. (años)	Edad (años)	Pacientes	Muertes	Personas -año	TME (IC 95%)
White 1979	Reino Unido	Residencia para epilepsia	Retrospectivo prevalente	1931	45	Media 26	1.980	636	32.873	3 (2,8-3,3)
Klenerman 1993	Reino Unido	Residencia para epilepsia	Retrospectivo prevalente	1980	11	18-91	+/- 300	113	3.392	1,9 (1,6-2,3)
Nilsson 1997	Suecia	Ingresados en hospital	Retrospectivo prevalente e incidente	1980	13	15-97	9.061	4.001	53.520	3,6 (3,5-3,7)
Shackleton 1999	Holanda	Clínica epilepsia, ingresados/ ambulatorios	Retrospectivo incidente	1953	40	0.5-70	1.355	404	38.665	3,2 (2,9-3,5)
Carpio 2003	Ecuador	Varios hospitales	Prospectivo incidente	1997	4	Todas	379	7	1.137	6,3 (2,0-10)
Mohanraj 2006	Escocia	Unidad epilepsia hospitalaria	Retrospectivo incidente	1981	22	> 19	890	93	6.480	1,4 (1,2-1,7)
Mohanraj 2006	Escocia	Unidad epilepsia hospitalaria	Retrospectivo prevalente	1981	22	> 19	2.689	316	22.931	2,1 (1,8-2,3)
Nevalainen 2012	Finlandia	Unidad epilepsia hospitalaria	Retrospectivo prevalente	1998	9	Adultos	1.383	204	11.498	Mortalidad aumentada
Trinka 2013	Austria	Unidad epilepsia hospitalaria, ambulatoria	Retrospectivo prevalente e incidente	1970	33	>1	3.334	648	48.595	2,2 (2,0-2,4)
Trinka 2013	Austria	Unidad epilepsia hospitalaria, ambulatoria	Retrospectivo incidente	1970	33	>1	1.530	346	19.819	*V: 2.9-3,1, M: 2,0-2,7

* V: varón, M: mujer

4. VISIÓN GLOBAL SOBRE LA MORTALIDAD EN EPILEPSIA A NIVEL MUNDIAL.

4.1. Mortalidad global.

La tasa de mortalidad, definida como el número de muertes que ocurren en una población definida dividido por las personas-año en riesgo en esa población, es 2-3 veces más elevada para las personas epilépticas que para la población general según los estudios realizados a nivel mundial.
Si bien todos los investigadores están de acuerdo en un aumento de la mortalidad entre la población epiléptica, las diferencias se establecen en la magnitud de ese incremento.

En general, los estudios en pacientes hospitalizados dan tasas de mortalidad más elevadas que los que proceden de estudios basados en la población general. Las TME en los estudios basados en la población general oscilan entre 1,6 y 3,1, con una desviación importante hasta 9,3 del estudio francés de Loiseau (tabla 1). Las TME de los estudios basados en cohortes hospitalarias o de centros para la epilepsia varía entre 1,4 y 3,6, dependiendo fundamentalmente de la población seleccionada para el estudio (tabla 2). En los países en vías de desarrollo las TME alcanzan cifras superiores, tanto en uno como en otro tipo de población.

En la mayoría de los trabajos las TME son mayores para los varones que para las mujeres. Sólo 2 estudios poblacionales encuentran una mayor mortalidad en mujeres epilépticas (Cockerell 1994, Rakitin 2011).

Las TME están elevadas en los pacientes epilépticos en todos los grupos de edad; es mayor en los niños y tiende a disminuir con el incremento de edad. Esto se explica fácilmente por la baja mortalidad esperada en niños y porque las TME están más elevadas en los cinco primeros años después del diagnóstico.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Esta observaciones sugieren que la elevación en la mortalidad se relaciona sobre todo con la enfermedad subyacente que causa la epilepsia, más que ser una consecuencia directa de las crisis (Tomson 2000).

4.2. Mortalidad por la etiología.

La epilepsia no es una enfermedad uniforme y la probabilidad de una muerte prematura depende claramente de la etiología de la epilepsia. En este sentido nos encontramos con la dificultad de las distintas clasificaciones de las epilepsias utilizadas en los estudios. Como ya hemos comentado, los términos idiopático y criptogénico se utilizan muchas veces de forma intercambiable. En la mayoría de los estudios, las epilepsias causadas por enfermedades progresivas del sistema nervioso se incluyen dentro del grupo sintomático-remoto y no en un grupo sintomático-progresivo como recomienda la ILAE.

Es bien sabido que las personas con epilepsia sintomática remota y asociada a déficits congénitos tienen aumentados los índices de mortalidad (tabla 3). Las TME varían en los estudios basados en la población general entre 2,2 y 6,5. Aquellos estudios que analizan grupos diferenciados con déficit congénito (Cockerell 1994) o neurodéficit (Hauser 1980) arrojan TME mucho más elevadas para dichos subgrupos, del orden de 50 y 11, respectivamente. En el estudio escocés, Mohanraj encontró una supervivencia reducida en el grupo de pacientes con epilepsia sintomática de nuevo diagnóstico. El estudio austriaco de Trinka también informó de las TME más elevadas para los pacientes con epilepsia sintomática (2,8-3,1).

En los países en vías de desarrollo la prevalencia y mortalidad de la epilepsia es muy elevada principalmente a costa de las epilepsias sintomáticas remotas y progresivas, que incluye las enfermedades del periodo perinatal, traumatismos craneoencefálicos y enfermedades infecciosas (meningitis, malaria y neurocisticercosis).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

La mayoría de los estudios no han encontrado un aumento de mortalidad en personas con epilepsia idiopática o es mínimo y sin significación estadística, con TME entre 1,1 y 1,3 (Olafsson 1998, Loiseau 1999, Lindsten 2000), salvo el norteamericano de Hauser (1980) que informó de una TME de 1,8. También se encontró elevada en los últimos 10 años de seguimiento en el estudio británico de Neligan (2011), y en el estonio de Rakitin (2011) a los 11 años de seguimiento.

En cuanto a las epilepsias criptogénicas, la mayoría de los estudios poblacionales más antiguos las incluyen en las idiopáticas. Los que las consideran separadamente tienden a dar TME elevadas en las criptogénicas.

Tabla 3. TME por etiología de la epilepsia a nivel mundial (IC 95%).

Estudio	Idiopática	Criptogénica	Sintomática progresiva	Sintomática remota	Neurodéficit
Hauser 1980	1,8 (1,4-2,3)			2,2 (1,8-2,7)	11,0 (6,9-16,4)
Cockerell 1994	1,6 (1,0-2,4)			4,3 (3,3-5,5)	50,0 (10-146)
Olafsson 1998	1,3 (0,8-1,9)			2,3 (1,4-3,5)	
Loiseau 1999	1,5 (0,4-3,9)	1,6 (0,4-4,1)	19,8 (14,0-27,3)	6,5 (3,8-10,5)	
Lindsten 2000	1,1 (0,5-2,4)			3,3 (2,4-4,5)	
Lhatoo 2001	1,3 (0,9-1,9)			3,7 (2,9-4,6)	25 (5,1-73,1)
Mohanraj 2006*	1,2 (0,2-3,5)	2,3 (1,9-2,7)		1,7 (1,3-2,2)	
Neligan 2011	1,7 (1,3-2,1)			3,7 (3,1-4,4)	18,6 (7,0-49,7)
Rakitin 2011*	0,3 (0,1-1,5)	2,4 (1,7-3,4)		2,9 (2,0-4,0)	
Trinka 2013+	1,1-2,7	1,6-2,2		2,8-3,1	

* Grupo de epilepsia crónica
\+ Cohorte total

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

4.3. Mortalidad por el tipo de crisis y su frecuencia.

Quizás el aspecto de la mortalidad en función del tipo de crisis sea el que recoge mayor variabilidad en cuanto a los resultados.

Algunos estudios encontraron un aumento significativo de la mortalidad en pacientes con crisis generalizadas tónico-clónicas, como en el estudio norteamericano de Hauser o en el sueco de Lindsten en epilepsias idiopáticas, con TME entre 3,5 y 3,9. Este hallazgo no se confirma en el estudio islandés de Olafsson. Hauser no encontró un aumento significativo de las TME para las crisis parciales complejas, generalizadas o no, al igual que Olafsson, pero Lindsten sí lo encontró (TME 2,1). El estudio estonio de Rakitin informó un aumento muy significativo de la mortalidad para las crisis focales complejas en el grupo de nuevo diagnóstico y para las generalizadas tónico-clónicas en el grupo crónico.

Trinka, en su estudio austriaco sobre una gran cohorte hospitalaria, demostró unas TME elevadas y casi idénticas para las crisis focales y para todos los tipos de crisis generalizadas (2,2-2,8), tanto en la global como en el subgrupo incidente, aunque las TME más elevadas serían para las crisis tónico-clónicas, tanto primaria como secundariamente generalizadas. Pero este mismo investigador encontró que aquellos pacientes que quedaban libres de crisis en los dos primeros años después del diagnóstico no tenían elevada la TME y sólo aumentaba a 1,6 a los 10 primeros años tras el diagnóstico. Otros estudios muy anteriores ya encontraron, de forma similar, unas TME más elevadas en pacientes con epilepsia severa o crisis frecuentes (Henriksen 1967, Hashimoto 1989, Sperling 1999).

En el estudio realizado por Strauss en California entre 1988 y 1999 entre personas con leve discapacidad mental y publicado en 2003, encontró que estaba aumentada la mortalidad entre las personas que tenían discapacidad mental leve y epilepsia, correspondiendo la mayor TME de 3,7 a las personas

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

con historia reciente de status epiléptico, seguido de las que habían tenido crisis generalizadas tónico-clónicas en el último año, que era de 2,9.

El estudio de Salanova (2002) encontró una mortalidad reducida en aquellos pacientes que habían quedado libres de crisis después de someterse a cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal respecto a los que continuaron con crisis.

En este mismo sentido, es muy interesante la última revisión de los pacientes atendidos en el Centro Chalfont de Buckinghamshire y fallecidos entre 1989 y 2009, publicado muy recientemente, cuando la redacción de esta tesis estaba a punto de ser cerrada (Novy 2014). Los autores analizan el pronóstico de la epilepsia crónica tanto en relación con la mortalidad como con la posibilidad de remisión de la enfermedad, estableciendo 2 grupos diferenciados: los pacientes con mejor estado general e ingresados en los primeros años de vida del centro y otro con pacientes más severamente discapacitados e ingresados en años posteriores, cuando cambió la política de admisiones del centro hacia enfermos más afectados. Se les realizó autopsia a más del 50% de los fallecidos. Los investigadores encuentran que la severidad de la enfermedad, entendida como número de crisis, es un predictor mayor de la edad más precoz de muerte, tanto en aquellos casos en que la muerte estaba relacionada directamente con la epilepsia como en los que no.

4.4. Mortalidad por el tiempo de duración de la epilepsia.

La TME varía con el tiempo desde el diagnóstico, con la mayor mortalidad en los 2 primeros años después del mismo, como demuestra la mayoría de los estudios, tanto los poblacionales como los realizados en cohortes más seleccionadas, y oscila entre 3,8 y 7,3. La mortalidad permanece elevada en los 10 primeros años después del diagnóstico, pero va disminuyendo con el paso del tiempo (Hauser 1980, Cockerell 1994). Este incremento inicial sólo se encuentra en aquellos estudios realizados sobre poblaciones incidentes, que sólo incluyen los pacientes de nuevo diagnóstico (Forsgren 2005a). En los

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

estudios realizados sobre cohortes prevalentes con epilepsia diagnosticada hace años, o prevalentes-incidentes, no se apreciaría, ya que no están incluidos una parte de los pacientes con lesiones graves y progresivas que causa el exceso de mortalidad en los primeros años (epilepsias sintomáticas progresivas). Ahora bien, el hecho de que en estas poblaciones seleccionadas con epilepsias de larga evolución también sufran un incremento de la mortalidad hace suponer que otros factores además de la etiología de la epilepsia afectan a la mortalidad (Forsgren 2005a). Se ha sugerido que la frecuencia de las crisis y severidad podría estar implicados. Diversos estudios han demostrado que el principal factor de riesgo para la mortalidad es la falta de remisión de las crisis (Sillanpaa 2013). Sin embargo, el NGPSE, en su valoración a más de 20 años de seguimiento (Neligan 2010a, Neligan 2011a), encontró que el riesgo de muerte prematura permanecía significativamente elevado después del 20-25 años de la crisis inicial, incluso con un ligero aumento después del decremento durante años, a pesar de que el 70% de la cohorte estaba en remisión. Algo similar habían apuntado ya los estudios sueco de Lindsten a 9-11 años y norteamericano de Hauser a 25-29 años. El estudio islandés de Olafsson, con una media de 28 años de seguimiento, no encontró este incremento final en la mortalidad. Cualquier explicación a este hecho, hoy en día, sólo puede ser especulativa (Shorvon 2013).

Tampoco hay evidencia de que a lo largo de los años haya disminuido la mortalidad de los pacientes epilépticos (Neligan 2010a). En esta misma línea, en el último trabajo sobre el curso de la epilepsia a largo plazo realizado con los pacientes atendidos en el centro Chalfont de Buckinghamshire (Novy 2014), los autores informan que no encuentran un cambio sustancial en el pronóstico de la epilepsia crónica en los últimos años en cuanto a su remisión o mortalidad prematura, a pesar del uso de nuevos fármacos antiepilépticos,.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

4.5. Mortalidad según la causa específica de muerte.

La causas de muerte en epilepsia se pueden clasificar en 2 grupos: muertes provocadas por la propia epilepsia y muertes no provocadas directamente por la epilepsia. Éstas últimas podríamos dividirlas en causas de muerte que no guardan ninguna relación con la epilepsia y aquellas causas de muertes que guardan relación con la causa que provoca la epilepsia.

La epilepsia en sí misma es una causa importante de muerte en los casos más crónicos.

Las muertes relacionadas con la causa de la epilepsia guardan relación fundamentalmente con las epilepsias sintomáticas, de modo que la causa que provoca la epilepsia sería también la responsable de la muerte del paciente, como es más evidente en las epilepsias de causa sintomática progresiva; sería el caso de los tumores primarios y metastásicos del SNC, las encefalopatías connatales con déficit psicomotor significativo o las enfermedades cerebrales degenerativas primarias (como la enfermedad de Alzheimer).

En la tabla 4 se recoge de forma resumida la proporción en la que las causas específicas contribuyen a la muerte entre los epilépticos en los diferentes estudios.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 4. Causas específicas de muerte en epilepsia a nivel mundial: Mortalidad proporcional (porcentaje de pacientes fallecidos por una determinada causa).

	Respiratoria+	Cerebro-vascular	Cardiaca*	Tumoral	Tumores excluidos del SNC	Muerte súbita	Status epiléptico	Suicidio	Accidentes
Zielinski, 1974	8	12	16	24		4,2#	3,2	7,3	3,2$
White, 1979	12	6	10	12			11	3,3	7
Hauser, 1980	8	14	19	21,4	12,8				6,4
Klenerman, 1993	25	5,3	18,6	26		6&	0,9	0	8
Cockerell, 1994	12	13	8	35		0		0,6	
Nilsson, 1997	5	14	16	16		ND		1,3	3
Lindsten, 2000	10,2	15,4	15,4	17,9	5	0	0	0	0
Mohanraj, 2006	15,2	12	12,3	20,9		17		2,8	4,4
Ding, 2013	2,9	14,6	6,8		5,3	1	13,1	5,8	22,8
Nevalainen, 2013	4,1	15	17,8	26,8	15,7			2,6	5,8
Trinka, 2013	4	15	26	28	23	7		9	

+Algunos estudios sólo incluyen neumonías y otros todas las causas respiratorias
*Algunos estudios sólo incluyen la cardiopatía isquémica y otros todas las causas cardiovasculares
#7,4% si se incluyen las muertes durante o después de una crisis, sin otra causa aparente
$7,3% si se incluyen los accidentes no relacionados aparentemente con la epilepsia
&11,5% si se incluyen las muertes tras una crisis presenciada sin otra causa evidente
ND: no disponible

4.5.1. Muertes atribuibles directamente a la epilepsia.

Se consideran como muertes directamente provocadas por la epilepsia: la muerte súbita (MS), el status epiléptico (SE), los accidentes en el contexto de una crisis epiléptica (traumatismos, ahogamientos, aspiraciones…), el suicidio y las ligadas al tratamiento (toxicidad por fármacos, cirugía). La mortalidad proporcional por estas causas (proporción de muertes debidas a la epilepsia) tiende a estar más elevada en los estudios de poblaciones más seleccionadas, con un rango entre el 18 y el 41%, que en los estudios comunitarios, donde está entre el 1 y el 13%. Desglosado por causas, correspondería un 2-18% por MS, 1-12,5% por SE, 0-20% por suicidio y 1,2 a más del 30% por accidente (Gaitatzis 2004a).

La **muerte súbita en epilepsia** se ha considerado como la causa más frecuente de muerte prematura directamente atribuible a la epilepsia. Ocurre más frecuentemente en individuos con epilepsia que en la población general. Esto, unido al efecto demoledor de que la muerte repentina e inexplicable acontezca habitualmente en adultos jóvenes, ha despertado un interés creciente en su estudio en las últimas décadas. Su causa no se conoce con exactitud pero se considera que tiene un origen multifactorial.

Se define como muerte súbita en epilepsia a la muerte repentina, inesperada, que ocurre en un paciente epiléptico, presenciada o no presenciada, no traumática ni por ahogamiento, con o sin evidencia de una crisis previa y excluyendo status epiléptico documentado, en la cual el examen postmortem no revela una causa estructural o tóxica para la muerte (Nashef 2012). Se considera el diagnóstico de MS como definitivo cuando cumple esta definición y se dispone de autopsia, y probable cuando cumple esta definición pero no se ha realizado la autopsia. El diagnóstico de MS sólo se considera posible cuando no se puede descartar pero no hay suficiente información respecto a las circunstancias del fallecimiento y además no se dispone de autopsia. Se habla de casi-MS cuando

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

se produce una parada cardiorrespiratoria en las condiciones descritas para el diagnóstico de muerte súbita pero el paciente sobrevive más de una hora tras maniobras de resucitación (Nashef 2012).

En una amplia revisión realizada sobre el tema por Téllez-Centeno en 2005, estableció que la incidencia anual de MS entre pacientes epilépticos oscila de 0 a 10:1000. La incidencia más baja se da en niños (0-0,2:1000) y en estudios de pacientes epilépticos en la población general (0-1,35:1000). La incidencia más alta correspondería a pacientes candidatos a cirugía de epilepsia y pacientes estudiados en centros de referencia de epilepsia (2,2-10:1000), por estudios de personas con retraso mental (3,4-3,6:1000) y por pacientes de centros y clínicas de tratamiento de la epilepsia (1,2-5:1000). Un estudio reciente realizado entre la población danesa menor de 35 años informó de una incidencia de MS de 0,4:1000, con incremento significativo a 0,7:1000 entre los 24 y 35 años (Holst 2013). El metaanálisis de Thurman (2014) utilizando estudios poblacionales de MS en epilépticos calculó la incidencia de MS en 1,16:1000.

La MS no suele ser presenciada, pero cuando lo es, casi siempre se ha asociado con crisis, en la mayoría de los casos generalizadas tónico-clónicas, aunque no siempre (Kloster 1999, Langan 2000, Opeskin 2003, Langan 2005). En el estudio realizado por Sillanpaa en una población finlandesa de pacientes con epilepsia de inicio en la infancia y con seguimiento durante un tiempo medio de 40 años, la MS ocurrió principalmente en los pacientes que no alcanzaron la remisión de sus crisis, aunque no exclusivamente (Sillanpaa 2013). Los estudios autópsicos han demostrado con frecuencia edema pulmonar (Zhuo 2012). Se han sugerido como posibles mecanismos para la muerte las arritmias cardiacas, los trastornos autonómicos que provocan edema neurógeno, la hipoxia y la apnea central y obstructiva que conduce a bradicardia y asistolia (Nashef 1996, Langan 2000, Bateman 2010). Existen datos clínicos y experimentales que apoyan la teoría de que las crisis epilépticas pueden provocar isquemia cardiaca, arritmias y asistolia, en particular las crisis focales (Di Genaro 2004, Rocamora

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

2003, Espinosa 2009, Tigaran 2003). Especialmente relevante es el trabajo publicado recientemente por Ryvlin y cols. (2013a); presentaron los resultados del estudio MORTEMUS, que analizó la información concerniente a las paradas cardiorrespiratorias que se habían producido en varias unidades de monitorización de epilepsia a nivel mundial. Se dispuso de suficientes datos para determinar que en los casos de MS y casi-MS fatal se había producido una alteración neurovegetativa tras una crisis generalizada, con afectación respiratoria a nivel central, responsable de una taquipnea (18-50 respiraciones por minuto), seguida en los minutos siguientes de una disfunción cardiorrespiratoria transitoria o terminal. Cuando fue transitoria, esa disfunción recurrió en los 11 minutos siguientes, para desembocar en una apnea terminal seguida de parada cardiaca. Por tanto, una crisis generalizada indujo un fracaso neurovegetativo global en todos los casos Concurrían las circunstancias de crisis generalizada tónico-clónica, nocturna, en pronación en la mayoría de los pacientes y con escasa supervisión.

Se impone la búsqueda de los factores de riesgo que predisponen a sufrir MS. La identificación de estos factores es imprescindible para poder diseñar estrategias de prevención (Hitiris 2007).

Aunque los factores relacionados dependen de que los casos utilizados en los estudios como controles sean pacientes epilépticos vivos o muertes no súbitas, los resultados no son contradictorios o excluyentes sino coherentes y complementarios (Téllez-Centeno 2005). La evidencia global sugiere que la MS afecta preferentemente a adultos jóvenes, con epilepsia intratable, en politerapia, con crisis frecuentes, niveles bajos de fármacos antiepilépticos probablemente por incumplimiento del tratamiento y fallecidos en la cama, es decir, por la noche (Téllez-Centeno 2005, Zhuo 2012). También se han señalado factores de riesgo el sexo masculino (Leetsma 1989, Timmings 1993, Nilsson 1999), la duración prolongada de la epilepsia (Nilsson 1999), la ingesta de alcohol (Birnbach 1991, Kloster 1999, Opeskin 2003), la epilepsia generalizada primaria (Birnbach 1991, Kloster 1999, Opeskin 2003), los cambios frecuentes de dosis, el inicio temprano

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

(Kloster 1999, Nilsson 1999, Opeskin 2003) y el uso de psicofármacos (Nilsson 1999), aunque de forma algo menos consistente. Aunque se ha sugerido que la lamotrigina (LTG) y la carbamacepina (CBZ) podrían asociarse con mayor riesgo de MS (Timmings 1993), no se ha confirmado en estudios posteriores (Hesdorffer 2012). Un reciente metaanálisis que pretendía identificar determinados factores de riesgo de MS mostró que las crisis generalizadas tónico-clónicas frecuentes incrementan el riesgo de muerte súbita y no el uso de politerapia, per se (Hesdorffer 2012).

El **status epiléptico** conlleva una mortalidad importante a pesar de las mejoras en su diagnóstico y tratamiento, y supone entre el 1% y el 12,5% de todas las muertes por epilepsia, con una TME en torno a 2,8. La incidencia varía entre 10 y 60:100.000 personas en la población general. La letalidad a corto plazo (en los 30 primeros días) se sitúa alrededor de 22% y a largo plazo (de los 30 días a los 10 años) en el 43%, pero llega a ser mucho mayor en personas ancianas (82%), lo que evidentemente guarda relación con la causa (Logroscino 1997, Logroscino 2002). Pero puede haber un sesgo en la selección de los casos, no incluyendo aquellos episodios tratados precozmente con buen resultado o pasar sin diagnóstico los estados no convulsivos. En la mayoría de los estudios la mortalidad a largo plazo se asocia con el SE sintomático agudo, el tipo mioclónico y la duración mayor a 24 horas (Outin 2003). Las mayores tasas de letalidad se producen para los SE de causa anóxica secundaria a parada cardiaca, por infección del SNC y por enfermedad cerebrovascular, mientras que los estados epilépticos secundarios a escaso cumplimiento terapéutico parecen ser menos frecuentes (DeLorenzo 1996, Logroscino 2002, Wu 2002, Neligan 2011b). Hay una historia previa de epilepsia entre el 40 y 50% de los pacientes con SE; realmente, este es el subgrupo que más nos interesa, dado que son los que tienen un diagnóstico de epilepsia y sufren un SE en el curso de la enfermedad así como los que desarrollan una epilepsia tras un debut como status epiléptico; no se incluirían en nuestro análisis los pacientes que sufren un SE sintomático agudo, del cual fallecen, sin diagnóstico de epilepsia.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

La bibliografía recoge el SE como una causa de muerte más frecuente en poblaciones más seleccionadas como centros de referencia para epilepsia o residencias para estancias prolongadas de pacientes epilépticos en países desarrollados, con epilepsias más severas (Iivanainen 1979, White 1979, Shackleton 1999).

Como principal factor de riesgo se ha comunicado la etiología de la epilepsia, de modo que estaría aumentada la mortalidad en las epilepsias sintomáticas (Logroscino 2002, Rossetti 2006).
En este mismo sentido, la mortalidad por SE es muy elevada en los países en vías de desarrollo, en relación con el altísimo porcentaje de epilepsias sintomáticas remotas y progresivas (Diop 2005).

El porcentaje de **suicidios** entre pacientes epilépticos varía mucho de unos estudios a otros, entre el 0% y el 25% (Jallon 2004), con una media en torno al 12%; esta media es mucho más elevada que en la población general, que se estima alrededor del 1,2% (Jones 2003).

Los datos aportados por cada estudio en particular han sido inconsistentes y muy variables.

El suicidio sería una causa poco frecuente del fallecimiento entre los pacientes epilépticos si atendemos a los estudios basados en la población general en países desarrollados, salvo en el estudio polaco de Zielinski, en el estudio islandés de Rafnsson (2001) y el finlandés de Nevalainen (2013). Algunos estudios realizados en cohortes seleccionadas informan de un aumento en la mortalidad por esta causa, como el trabajo sueco de Nilsson (1997) o el finlandés de Nevalainen en un centro terciario (2012).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Sin embargo, un meta-análisis de 29 cohortes (Pompili 2005) confirmó que el suicidio es más común entre personas con epilepsia que en la población general, con la excepción de los estudios realizados por Iivanainen (1979) y Sillanpaa (1983); se ha explicado en parte por el alto índice de suicidios de la población de referencia.

En 2007, Christensen y cols. publicaron un gran estudio de casos y controles, basado en la población, en Dinamarca, encontrando un riesgo de suicidio tres veces mayor en los pacientes con epilepsia respecto a la población general.

Un meta-análisis de 76 cohortes de pacientes con epilepsia en los que se conocía el número de muertes por suicidio y se podía calcular el número de personas-año en riesgo y las TME mostró que la TME global era de 3,3 (CI 95% 2,8-3,7), estando significativamente incrementada para todas las poblaciones, ya fueran incidentes, prevalentes o mixtas (Bell 2009a).

La comorbilidad psiquiátrica es muy frecuente entre los pacientes epilépticos, mayor que en la población general (Christensen 2007). Estudios retrospectivos indican que la gran mayoría de los suicidios ocurren en personas con enfermedad psiquiátrica, siguiendo la depresión la más frecuente, seguida de los trastornos de ansiedad y las psicosis (Nilsson 2002, Christensen 2007).

Se ha considerado que las personas epilépticas tienen un mayor riesgo de **accidentes** con resultado de muerte comparado con la población general, bien sea por traumatismos, accidentes de tráfico, ahogamiento, aspiración, caídas o quemaduras, ya sea durante una crisis o como resultado de la misma.

En los estudios basados en la comunidad, las muertes por accidentes suponen entre el 1,2 y el 6,5 % (Zielinski 1974, Hauser 1980, Lhatoo 2001). Una excepción sería el caso del estudio chino, que demostró una contribución muy

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

importante de la muerte por accidentes a la mortalidad en los pacientes epilépticos, en torno al 25% en los trabajos de Ding y cols. de 2006 y 2013, especialmente en relación con las muertes por ahogamiento. En los estudios basados en poblaciones seleccionadas se llegaría a cifras entre el 7,3 y el 42%, con TME entre 2,4 y 5,6 (Nilsson 1997, Shackleton 2002, White 1979, Iivanainen 1979). Nevalainen también encontró un riesgo de muerte por accidente elevado en su estudio de una población hospitalaria finlandesa, con un HR de 2,9 (IC 95% 1,3-6,3).

Sin embargo, un estudio prospectivo de casos y controles realizado por Beghi (2002) investigó el riesgo de sufrir accidentes en personas con epilepsia y encontró que aunque está incrementado, la mayoría de las lesiones son leves. Kirby (1995) en un estudio entre pacientes atendidos en los servicios de urgencias de su área de estudio en Canadá, determinó que un 15% de las crisis requerirían atención médica por lesiones, aunque la mayoría serían menores, con una pequeña mortalidad, aunque no despreciable.

La muerte por inmersión o ahogamiento también se ha considerado como una causa frecuente de accidente fatal en epilépticos. Algunos estudios han encontrado un aumento del riesgo en niños, sobre todo durante baños no supervisados, en bañeras o piscinas (Iivanainen 1979, Diekema 1993, Sillanpaa 1998). También sería el caso del estudio chino de Ding (2006 y 2013), comentado anteriormente.

La conducción de vehículos de motor está muy regulada en la mayoría de los países (Beghi 2005). En España, el conductor tienen obligación de informar a las autoridades del padecimiento esta enfermedad, ya que la conducción está sometida a limitaciones. Un estudio realizado Estados Unidos encontró que los accidentes de tráfico con resultado de muerte debido a crisis epilépticas eran muy infrecuentes (Sheth 2004).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Es sorprendente la ausencia de referencias a pacientes epilépticos fallecidos por el tratamiento, y más concretamente por **toxicidad farmacológica** en los estudios analizados sobre mortalidad. El trabajo de Iivanainen (1979) realizado en una población de pacientes epilépticos institucionalizados en Finlandia entre 1900 y 1976 es uno de los pocos que hace referencia a la contribución de los fármacos a la mortalidad en epilepsia, resaltando que la intoxicación crónica causada por PHT y/o PB fue un factor colaborador muy frecuente en las muertes por neumonía o crisis. También Forsgren (1996a), en su estudio sobre una población sueca con retraso mental, asocia los fármacos al riesgo de muerte, al reconocer que el uso de varios fármacos, habitualmente en altas dosis, en pacientes farmacorresistentes, podría haber ocasionado somnolencia o cansancio que condujesen a disminución de la movilidad e incremento del riesgo de infecciones respiratorias fatales. Por tanto, estos estudios contemplan la toxicidad por fármacos como un factor coadyuvante pero no como la causa directa de la muerte.

El análisis de la mortalidad a largo plazo tras cirugía de la epilepsia o implantación de un estimulador del nervio vago escapan a los propósitos de este trabajo, dado el escaso número de pacientes sometidos a estos tratamientos en nuestra cohorte.

4.5.2. Muertes no atribuibles directamente a la epilepsia.

La mayoría de los pacientes epilépticos fallecen de causas no relacionadas directamente con la epilepsia. Las TME para la mayoría de las causas de mortalidad están elevadas entre la población epiléptica tanto en los estudios hospitalarios como en los basados en la comunidad, pero las diferentes causas de muerte no contribuyen en la misma medida. En la tabla 5 se resumen las TME de las principales causas de muerte comunicadas en los distintos estudios.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 5. TME por causas no atribuibles directamente a la epilepsia a nivel mundial (IC 95%).

Estudios poblacionales	Respiratoria	Cerebrovascular	Cardiaca	Tumoral	Tumoral excluidos tumores SNC
Hauser, 1980	3,5 (1,6-6,6)	2,6 (1,8-3,6)	1,1 (0,8-1,5)	2,9 (2,1-3,9)	1,8 (1,1-2,6)
Cockerell, 1994	10,3 (6,1-16,4)	4,3 (2,6-6,7)	1,2 (0,6-2,1)	4,8 (3,4-6,4)	3,4 (2,3-4,8)
Lindsten, 2000	ND	4,2 (2,2-8,0)	1,5 (0,7-3,2)	3,4 (1,9-5,8)	ND
Rafnsson, 2001	ND	3,0 (0,8-7,8)&	1,7 (0,7-3,4)&	2,1(0,9-4,4)&	ND
Lhatoo, 2001	7,3 (4,8-10,6)	3,7 (2,3-5,5)	1,1 (0,6-1,7)	3,5 (2,6-3,4)	2,4 (1,7-3,4)
Neligan, 2011	7,9 (5,8-10,6)	3,1 (2,2-4,5)	1,4 (1,0-2,1)	3,3 (2,6-4,1)	2,6 (2,0-3,3)
Ding, 2013	2,9 (0,7-7,8)	2,2 (1,5-3,1)	3,6 (1,6-7,2)	1,1 (0,7-1,8)	ND

Estudios cohortes seleccionadas	Respiratoria	Cerebrovascular	Cardiaca	Tumoral	Tumoral excluidos tumores SNC
White, 1979	7,9 (6,2- 9,9)	1,8 (1,2-2,4)	1,1 (0,9-1,5)	1,5 (1,2-1,9)	1,4 (1,1-1,8)
Nilsson, 1997	4,2 (3,6-4,8)	5,3 (4,9-5,8)	2,5 (2,3-2,7)	2,6 (2,4-2,8)	2,0 (1,9-2,2)
Shackleton, 1999	8,8 (4,6-14)	2,5 (1,6-3,7)	1,2 (0,8-1,6)	1,7 (1,3-2,1)	1,5 (1,1-1,9)
Mohanraj, 2006*	3,5 (2,6-4,6)	2,9 (2,1-4,0)	1,3 (0,9-1,8)	1,4 (1,1-1,8)	ND
Trinka, 2013+	ND	2,4-3,6	1,3-1,6	ND	1,8-2,9
Málaga 2000-2013	4,9 (3,4-7,0)	1,9 (1-3,3)	1,1 (0,6-1,8)	1,9 (1,3-2,6)	1,6 (1,1-2,3)

* Grupo de epilepsia crónica. + Cohorte total. ND: no disponible. & Dato de varones; en mujeres no estaba elevada.

Los principales estudios basados en la población general en países desarrollados encuentran un aumento de la mortalidad debido a neumonía (TME entre 3,5 y 10,3), tumores incluso una vez que son excluidos los tumores primarios del SNC (TME entre 1,8 y 3,4) y enfermedades cerebrovasculares (TME entre 2,6 y 4,3). Apenas están elevada la mortalidad en la cardiopatía isquémica, salvo en el estudio chino (Ding 2013) y un estudio finlandés (Nevalainen 2013).

Algo similar ocurre en poblaciones más seleccionadas, como en el estudio sueco basado en una gran población hospitalaria (Nilsson 1997), que también encuentra incrementada la mortalidad por las mismas causas, con una TME para las enfermedades cerebrovasculares de 5,3, para la neumonía 4,2 y para las neoplasias excluyendo los tumores primarios del SNC de 2,0, pero se encontró un aumento de la TME por cardiopatía isquémica de 2,5 (95% CI, 2,3-2,7). En el estudio realizado en un centro de cuidados a largo plazo para pacientes con epilepsia por White (1979) se encontró un aumento en la mortalidad por todas las causas, excepto por las enfermedades cardiacas. En el estudio de Mohanraj realizado en Escocia, se hallaron unas TME elevadas en la cohorte prevalente para las enfermedades cerebrovasculares (TME 2,9) y las respiratorias (TME 3,5), con un incremento mucho menor en las neoplasias (TME 1,4) y en la cardiopatía isquémica (TME 1,3), éste último no concluyente. El estudio realizado en Baviera por Trinka demostró unas TME elevadas para todos los tipos de neoplasias (TME 1,8-2,9), una vez excluidos los tumores primarios del SNC, y para las enfermedades cerebrovasculares (TME entre 2,4-3,6), pero no para las neumonías o enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, el estudio finlandés de Nevalainen en un centro terciario (2012) encontró un riesgo de mortalidad significativamente elevado por cardiopatía isquémica (HR 2,4; IC 95% 1,5-4,1), así como por las enfermedades cerebrovasculares y el cáncer.

Cuando se analiza la mortalidad proporcional (tabla 4), las causas de muerte varían notablemente según la población considerada y según los grupos

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

de enfermedades (Forsgren 2005a). Las neoplasias tienen una mortalidad proporcional del 12 al 28%. Lógicamente, el estudio francés de Loiseau, con un año de seguimiento de una población incidente, arroja la mortalidad proporcional más elevada para los tumores, dado que son las principales causas de epilepsia sintomática progresiva. La muerte por causas cerebrovasculares supone del 12 al 15% de la mortalidad por epilepsia en todos los estudios, aunque en algunas poblaciones más seleccionadas su representación estaría alrededor del 6%; una excepción sería el estudio sueco de Nilsson (1997), con una mortalidad proporcional del 14%. La mortalidad proporcional por cardiopatía isquémica va del 8 al 19% en todas los estudios, con una notable desviación hasta el 26% en el estudio austriaco. La neumonía supone del 5 al 12% de las causas de muerte en poblaciones menos seleccionadas, llegando al 25% en centros de cuidados a largo plazo para personas epilépticas; igualmente llama la atención el pequeño porcentaje que supone en el estudio austriaco.

En los países en vías de desarrollo el panorama es muy distinto. En África, aunque hay poca información, orienta a que las muertes por causas no relacionadas con la epilepsia suponen algo más del 50% y las provocadas directamente por la epilepsia constituyen un grupo muy significativo, siendo causas frecuentes de fallecimiento entre los pacientes epilépticos el status epiléptico secundario a infecciones, la muerte súbita y el ahogamiento (Diop 2005).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

5. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE MORTALIDAD EN EPILEPSIA EN UNA POBLACIÓN DEL SUR DE EUROPA.

Pocos temas provocan tanta ansiedad en los pacientes, en sus familiares y en los médicos que los atienden como el riesgo de muerte.

Aunque existe un aumento global del riesgo de muerte prematura entre los pacientes epilépticos, este riesgo no es homogéneo para toda la población epiléptica, existiendo importantes diferencias en función de ciertos factores (Gaitatzis 2004a).

En general, los estudios poblacionales muestran un pronóstico mucho mejor que los estudios realizados en cohortes seleccionadas, como los centros de referencia terciarios. Esta visión más optimista del pronóstico de la epilepsia puede ser importante para los pacientes y sus familias, y más realista como problema general de salud pública (Forsgren 2005b).

Pero no podemos olvidar que hay un gran grupo de pacientes con epilepsia más severa y con un mayor riesgo de muerte.

En los estudios de mortalidad en poblaciones epilépticas seleccionadas, los sesgos de selección varían ampliamente, con estudios de poblaciones altamente seleccionadas con epilepsias muy severas a otros realizados en cohortes con una composición más similar a la población general (Forsgren 2005a).

De hecho, nos parece especialmente importante conocer cual es el riesgo de muerte para un paciente que sufre una epilepsia como problema crónico de salud y que frecuenta una consulta de epilepsia durante años, como es nuestra práctica habitual. Es el único modo de identificar aquellos pacientes que se encuentran en mayor riesgo en la población que atendemos y diseñar estrategias de mejora en la asistencia y prevención.

Tras una revisión exhaustiva de la bibliografía científica disponible en lengua inglesa y española, no hemos encontrado ningún estudio epidemiológico sobre mortalidad global en epilepsia en España, ni en la población general ni en centros especializados para la atención de pacientes epilépticos adultos, de

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

modo que toda la información que los neurólogos dedicados a la epilepsia aplicamos en España respecto a la mortalidad de nuestros pacientes procede de la extrapolación de estudios realizados fundamentalmente en países desarrollados, especialmente de Estados Unidos y países del norte de Europa (Islandia, Suecia, Finlandia, Estonia, Holanda, Gran Bretaña, Alemania). Tampoco hemos encontrado estudios sobre mortalidad global en otros países situados al sur de Europa, como Portugal, Grecia e incluso Italia.

Sólo podemos hacer referencia a 2 publicaciones. Una se trata de un informe publicado por García-Ramos y cols. en la revista Neurología (2011) en el que ofrece los datos publicados por el INE bajo el epígrafe general de "muertes por epilepsia" desde 1980 a 2007, con la única especificación de las muertes por status epiléptico en determinados años; los autores conjeturan con el cálculo de una tasa de mortalidad teórica si la prevalencia de la epilepsia en España fuese 8 casos/1000 habitantes, con la suposición de que debe ser aproximada a esa cifra pues es la que ofrecen los estudios epidemiológicos sobre epilepsia a nivel internacional. El otro trabajo es una revisión realizada por un forense de los 8 casos de muerte súbita en epilepsia ocurridos entre niños y jóvenes en la provincia de Vizcaya entre 1991 y 1998 (Moretín 2002).

Por estos motivos, decidimos plantear nuestro estudio epidemiológico sobre mortalidad en epilepsia en Málaga (España), basado en una población hospitalaria histórica, prevalente e incidente, constituida por los pacientes diagnosticados de epilepsia y atendidos en la Consulta Especializada de Epilepsia del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, sin selección por su gravedad (estudio semipoblacional), en el periodo comprendido entre 1 de enero de 2000 y 30 de junio de 2013.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Publicaciones y Divulgación Científica

1. JUSTIFICACIÓN.

La ausencia en España de estudios epidemiológicos sobre mortalidad en grupos poblacionales de pacientes con epilepsia justifica las siguientes hipótesis y objetivos.

2. HIPÓTESIS.

1. El patrón de mortalidad en pacientes epilépticos de nuestro hospital será similar al de otras poblaciones hospitalarias de países desarrollados.

2. Los pacientes epilépticos con mayor probabilidad de muerte prematura de nuestra población tendrán un perfil de factores de riesgo similar al de otras poblaciones pertenecientes a países desarrollados.

3. OBJETIVOS.

1. Describir y analizar la mortalidad de los pacientes epilépticos atendidos en régimen ambulatorio en la Consulta Especializada de Epilepsia del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, de Málaga, España, mediante:
    - Descripción de la cohorte en estudio y del grupo de pacientes fallecidos.
    - Estudio de la mortalidad global, por sexo y grupos de edad.
    - Estudio de la mortalidad por tipo y etiología de epilepsia.
    - Estudio de las causas de muerte en la población epiléptica:
        - Muertes atribuibles directamente a la epilepsia.
        - Muertes no atribuibles directamente a la epilepsia.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

2. Comparar la mortalidad de nuestra población con otros patrones de mortalidad publicados, tantos de estudios realizados en la población general como en poblaciones seleccionadas, fundamentalmente en países desarrollados, para identificar posibles desviaciones en la mortalidad de nuestra población y analizar sus causas.

3. Plantear actuaciones que puedan mejorar la asistencia neurológica a los pacientes epilépticos en su conjunto, y en nuestro centro en particular, a la vista de los resultados del estudio y de la identificación de los subgrupos de riesgo, para no incurrir en muertes evitables.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

PACIENTES Y MÉTODO

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Publicaciones y Divulgación Científica

1. MARCO HISTÓRICO MUNDIAL.

Se realizó una búsqueda a través de MEDLINE y EMBASE de la bibliografía relacionada con el tema a nivel mundial en inglés. También se realizó una búsqueda bibliográfica en español a través del Índice Médico Español.

En primer lugar, llevamos a cabo una búsqueda estratégica utilizando como palabras clave (tanto en español como en inglés) “epilepsia y mortalidad” y “epilepsia” unida a: “epidemiología” , “pronóstico”, “causas de muerte”, “muerte súbita”, “suicidio”, “status epiléptico”, “accidentes”.
La búsqueda fue dirigida fundamentalmente a adolescentes y adultos con epilepsia.

Se revisaron los abstracts de todos los artículos encontrados, se identificaron los más relevantes relacionados con el tema y se seleccionaron para su estudio. También se revisaron las bibliografías de estos artículos para identificar otros artículos de interés.

Además de artículos originales y revisiones, se han incluido capítulos de libros y asesoramiento de expertos.

Finalmente, se han consultado las páginas web de distintos organismos nacionales e internacionales para obtener datos epidemiológicos.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

2. SUJETOS Y DISEÑO DEL ESTUDIO.

2.1. Cohorte en estudio.

El Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, en el que se ha realizado este estudio, pertenece al Sistema Sanitario Público de Andalucía. Presta asistencia a una extensa área en la zona oeste de la capital y su provincia, que comprende algo más del 50% de la población de toda Málaga. Está distribuida en los Distritos Málaga, Valle del Guadalhorce y Costa del Sol, que integran un total de 18 Zonas Básicas de Salud. Además es hospital de referencia del Hospital Costa del Sol de Marbella, del Hospital de Alta Resolución de Benalmádena y del Área Sanitaria Serranía de Ronda para la especialidad de Neurología, entre otras.
Como hospital de atención especializada tiene asignada una población superior a 470.000 habitantes, según publica el Hospital Virgen de la Victoria en su página web, con última actualización de este dato el 9/10/2013. (http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/huvvhospital/centros-del-area-hospitalaria).

Desde la apertura del Hospital Virgen de la Victoria en 1989, ha sido el único centro público en su área de asistencia que ha contado con una Sección de Neurología desde 1989 hasta 1997 y con un Servicio de Neurología desde entonces hasta la actualidad; por tanto, ha sido el centro de referencia para todos los pacientes epilépticos mayores de 14 años (adolescentes y adultos) en la zona detallada; no se dispone de casuística infantil.

Los pacientes son derivados al Servicio de Neurología tanto por los médicos de atención primaria desde los centros de salud como por otros especialistas que prestan servicios en los centros para los cuales es hospital de referencia o directamente desde los servicios de urgencias del área hospitalaria. También se deriva a los pacientes epilépticos en seguimiento en el Servicio de

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Neuropediatría del Hospital Materno-infantil de Málaga cuando cumplen 14 años y viven en su área de asistencia. No existe ninguna limitación para derivar a los pacientes al Servicio de Neurología del H. Virgen de la Victoria. Sin embargo, no todos los pacientes epilépticos domiciliados en su área de referencia se encuentran en seguimiento en dicho servicio, ya que hay pacientes que son atendidos por otros profesionales en sus centros de origen o por los médicos de atención primaria o no reciben atención; presumiblemente, se tratará de pacientes con formas más leves de la enfermedad y, por tanto, mejor controlados. Además, otro grupo de pacientes pueden acudir también a centros y médicos privados.

Cuando un paciente con el diagnóstico definitivo o posible de epilepsia es derivado al Servicio de Neurología del Hospital Virgen de la Victoria es valorado inicialmente por un neurólogo general que, tras realizar los estudios básicos, remite al paciente a la Consulta de Epilepsia. Actualmente, disponemos de una consulta diaria para la valoración y seguimiento de pacientes epilépticos o con sospecha de sufrir epilepsia. Se atienden unos 15-25 pacientes “por primera vez” y unos 30-50 pacientes de “revisión” a la semana. En dicha consulta trabajan 4 neurólogos con formación específica en epilepsia, entre los que se cuenta la autora de este trabajo. El neurólogo especializado en epilepsia completa el estudio, establece el diagnóstico definitivo de epilepsia en su caso, indica el tratamiento médico y realiza el seguimiento posterior, con una frecuencia variable. También dirige a los pacientes que lo precisan a otros centros de referencia de mayor nivel asistencial, fundamentalmente a unidades médico-quirúrgicas Todos los pacientes son evaluados mediante la realización de la historia clínica, exploración física y neurológica completa, realización de análisis generales, videoelectroencefalograma en condiciones basales y con técnicas de provocación (HPV, ELI) y con estudios de neuroimagen estructural (TAC craneal y/o RNM cerebral). Dependiendo de los casos, se amplía el estudio mediante la realización de análisis bioquímicos o genéticos, EEG en privación de sueño, videoencefalograma con polisomnografía nocturna, estudios de neuroimagen

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

funcional y SPECT cerebral, o valoración cognitiva y neuropsicológica, entre otros. Estas técnicas de apoyo están disponibles en el propio centro o se realizan en centros de referencia.

Así descrita, consideramos que nuestra Consulta de Epilepsia se encuentra a caballo entre los dos primeros niveles asistenciales de atención a pacientes con epilepsia, esto es, la consulta específica de epilepsia y la unidad médica de epilepsia, tal como han sido definidos en la bibliografía (Labiner 2010, Sánchez-Álvarez 2012).

Desde el 1 de enero del año 2000 se recoge en una base de datos toda la información relativa a los pacientes epilépticos atendidos en la consulta. Hay que señalar que, si bien la organización del servicio ha propiciado el seguimiento de todos los pacientes epilépticos en la consulta monográfica, esta distribución se ha hecho efectiva a lo largo del tiempo, de modo que algunos pacientes, lógicamente los mejor controlados, se han seguido durante algún tiempo en alguna consulta general antes de ser derivados a la consulta especializada. Por protocolo, no existe limitación en función de la gravedad de la epilepsia para la derivación de los pacientes, de modo que no se seleccionan las epilepsias fármacorresistentes, sino que se atiende a todo el espectro de afectación, si bien con distinta frecuentación de la consulta.

Hemos incluido en el trabajo todos los pacientes estudiados en régimen ambulatorio en la Consulta de Epilepsia del Servicio de Neurología del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga, con diagnóstico de epilepsia, desde 1 de enero de 2000 hasta 30 de junio de 2013 o su fallecimiento. Ascienden a 2.309 pacientes epilépticos.

La fecha de entrada en el estudio es el uno de enero de 2000 para aquellos pacientes que estaban siendo atendidos en la Consulta de Epilepsia de nuestro centro con anterioridad a la fecha de inicio de la observación. Para los demás pacientes la fecha de entrada es la que consta en la base de datos como

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

valoración por primera vez en dicha consulta. La fecha de finalización del seguimiento es la del fallecimiento o la del fin del periodo de observación, que es 30 de junio de 2013. En el caso de pérdida del seguimiento se consideró como fin del período de observación la fecha en que consta que el paciente estaba vivo a través de consulta y métodos informáticos de seguimiento.

Es importante señalar que recientemente (año 2013) ha tenido lugar un proceso de unificación de los Hospitales Universitario Virgen de la Victoria y Carlos Haya de Málaga, en un único Hospital Málaga. La unificación realizada paulatinamente se hizo efectiva en el Servicio de Neurología a partir de julio de 2013. Dado que el período de observación del presente estudio finaliza el 30 de junio de 2013, todos los pacientes en él incluidos fueron atendidos en el Servicio de Neurología del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga, siguiendo el protocolo de derivación descrito y correspondiendo al área antes detallada.

2.2. Pacientes fallecidos.

Realizamos una identificación de los pacientes fallecidos (casos) y utilizamos los medios disponibles para conocer las causas de las muertes.

2.2.1. Identificación de los casos.

Para constatar el **estado vital** (vivo o fallecido) de los pacientes utilizamos las siguientes fuentes, que fueron consultadas por el orden en que se enumeran por razón de la accesibilidad a la fuente y cantidad de información que aportaba:

- Revisión de la **base de datos de la Consulta de Epilepsia** del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga, en la que constaba el deceso en algunos casos, por comunicación directa de la familia.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

- Consulta del **programa informático DIRAYA** del Servicio Andaluz de Salud (SAS), para gestión, citación y seguimiento de pacientes. Se introdujeron los datos de filiación de cada uno de los pacientes atendidos en la Consulta de Epilepsia de nuestro centro durante el periodo de observación para comprobar su asistencia a distintas consultas hospitalarias. Se constató la situación de vivos en todos aquellos pacientes que fueron atendidos en la Consulta de Epilepsia así como en cualquier otra consulta hospitalaria o de especialidades con posterioridad a la fecha de terminación de la observación. Este sistema también permite identificar los fallecimientos directamente en un gran número de casos, siempre que las fuentes informativas que actualizan el sistema hayan establecido la situación de "pasivo por fallecimiento" cuando se consulta el estado de un paciente. Puede darse el caso de un paciente fallecido que en el programa informático figure aún como "vigente".
- Consulta de la **Historia de Salud Única del Usuario**, del SAS. Se trata de un programa que recoge gran parte de los datos de salud de cada ciudadano que vive en Andalucía, fundamentalmente en relación con todos los procesos de atención primaria, urgencias hospitalarias y prescripciones farmacéuticas. Se constató la situación de vivos en todos aquellos pacientes que habían sido valorados por los centros de atención primaria o en los servicios de urgencias de toda la Comunidad Autónoma Andaluza con posterioridad a la fecha de finalización de la observación, o habían actualizado la dispensación de sus tratamientos. La Historia de Salud Única también permite identificar a los pacientes fallecidos directamente si el médico de atención primaria o los dispositivos de atención urgente domiciliaria asistieron al paciente en la fase final de su vida o si la familia comunicó el deceso en el centro de atención primaria y se consignó en la historia del paciente.
- Consulta del **archivo de fallecimientos hospitalarios del Hospital Virgen de la Victoria.** Se identificaron los pacientes que habían fallecido en el propio hospital, de los atendidos en el periodo de estudio en la Consulta de Epilepsia de nuestro centro, conectando ambas bases de datos.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

- Consulta de los registros civiles informatizados de toda España a través del **programa INFOREG del Ministerio de Justicia**. Se consultó con un doble objetivo:
    1. Identificar pacientes fallecidos aún no encontrados por los métodos anteriores. Para ello, se introdujeron en el sistema de búsqueda los datos de filiación de aquellos pacientes cuya situación vital aun no se había establecido.
    2. Conocer los datos fundamentales contenidos en los certificados de defunción informatizados de los pacientes fallecidos: fecha y lugar de la muerte, así como el registro civil en el que se inscribió el fallecimiento, el tomo y la página.
- Consulta del **Registro Nacional de Mortalidad**. Aunque contiene una información superponible a la del programa del Ministerio de Justicia, aporta la ventaja de no precisar la introducción de los datos exactos de la persona registrada, sino que presenta a otras personas con datos de filiación aproximados a los que se introducen en la búsqueda. De este modo se soslayan los posibles errores o inexactitudes de registro.
- Contacto telefónico con los **pacientes o sus familiares**. En los casos en los que no pudimos establecer la situación de vivo o fallecido del paciente a través de los medios mencionados, intentamos contactar telefónicamente con el paciente o su familia, utilizando los números de teléfono de los que disponíamos en nuestra base de datos o en el programa DIRAYA. Es relevante señalar que en todos los casos en los que pudimos contactar telefónicamente el paciente estaba vivo, de modo que no se identificó a ningún fallecido por esta vía.
- Consulta del **programa SUR (Sistema Unificado de Recursos) de la Junta de Andalucía**, para la gestión y recaudación de tributos, que aporta información sobre la situación administrativa del contribuyente y permitió identificar como vivos a otro grupo de pacientes, al constatar que figuraban dados de alta a efectos contributivos y de percepción de prestaciones durante el periodo de estudio.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

- Consulta a la **Delegación Provincial del INE en Málaga**, que no concedió permiso para estudiar su base de datos. El acceso a esta información nos hubiese permitido reducir aún más la posibilidad de no identificar algún fallecimiento entre los pacientes con pérdida de seguimiento, tener información sobre la causa de la muerte de los pacientes en los que no pudimos finalmente establecerla y realizar importantes consideraciones sobre los hábitos de codificación de las causas de muerte a nivel oficial en virtud de la información que aporta el clínico o el forense y sus repercusiones en las estadísticas.

Para realizar las consultas reseñadas fue preciso solicitar los correspondientes permisos, en la mayoría de los casos por escrito.

Tras la aplicación sistemática de este proceso identificamos: 2.122 pacientes vivos, 152 personas fallecidas y no fue posible establecer la situación vital (vivo o muerto) de 35 pacientes del total de la cohorte de origen.

Utilizando nuevamente los medios de seguimiento explicados a nuestro alcance pudimos saber que de los 35 pacientes con situación vital incierta, 7 habían sido dados de alta en el Instituto Nacional de la Seguridad Social en otra comunidad autónoma y 5 más eran ciudadanos extranjeros que habían regresado a sus países de origen según el registro de DIRAYA. Otros 10 pacientes también eran ciudadanos extranjeros que figuraban en el sistema informático en situación de pérdida del derecho a la asistencia sanitaria, pero no nos consta que regresaran a sus países de origen. A otros 13 pacientes adicionales se les perdió el seguimiento de forma absoluta; de ellos, sólo 5 eran de nacionalidad española. En el caso de estos 35 pacientes a los que se perdió el seguimiento, se utilizó como fecha de finalización de la observación la última fecha en la que tuvimos seguridad de que el paciente estaba vivo, utilizando los medios descritos, y en su defecto, la de la última revisión realizada en la Consulta de Epilepsia.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

En cuanto a los posibles fallos en detectar a la totalidad de los pacientes fallecidos con este método, encontramos dos **fuentes de error**:

1. Que la muerte no haya sido registrada en el Registro Nacional de Mortalidad. La información contenida en este registro se nutre de la información aportada por todos los registros civiles informatizados de España. Dicha informatización alcanza a la mayoría de los registros civiles, pero en algunas poblaciones que no son cabeza de partido judicial aún se realizan los asientos manuscritos (actualmente son un porcentaje muy pequeño).
2. Que la muerte ocurriera fuera de España, por lo que no habría sido registrada.

Aunque el número de muertes no identificadas, si es que hay alguna, sea presumiblemente muy pequeño, debe ser señalado, pues incrementaría la mortalidad.

No contemplamos la posibilidad de haber identificado como fallecido a un paciente vivo, dada la comprobación exhaustiva de los datos de filiación.

2.2.2. Estudio de los casos.

Para conocer las causas de las muertes se obtuvieron copias o transcripciones de la información contenida en los **legajos** (certificados de defunción originales, manuscritos, en los que consta la causa fundamental y la inmediata del fallecimiento), depositados en los Registros Civiles, en todos los casos en que fue posible, previa solicitud oficial de la misma. No se pudo obtener dicha información:

- De los registros civiles en los que el juez responsable del mismo no concedió el permiso para consultar el legajo, como ocurrió en el Registro Civil de Marbella.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

- De los registros civiles en los que no se conservaba el legajo, sino que se remite al INE, como son los casos de los Registros Civiles de Ceuta y de Jaén.
- Del registro civil localizado fuera de la comunidad autónoma andaluza que no respondió a la solicitud, como fue únicamente el caso del Registro Civil de Melilla.

Se consiguió información detallada sobre los resultados de todas las **autopsias forenses** realizadas a través de los **Institutos de Medicina Legal** de las capitales de provincia donde se produjeron los fallecimientos (Málaga, Valencia, Toledo, Ceuta) con la colaboración de una médico forense adscrita al Instituto de Medicina Legal de Málaga.

En el caso de los pacientes fallecidos en hospitales, se consultaron los **informes de mortalidad hospitalarios**.

En algunos casos en los que no se dispuso de los certificados de defunción o informes de mortalidad hospitalarios, se obtuvo información directa de los **médicos de familia** a través de la Historia de Salud Única del Usuario en cuanto a la causa probable del fallecimiento.

Además se consultó **la Historia de Salud Única y la historia recogida en la Consulta de Epilepsia** en todos los pacientes fallecidos para ampliar la información relativa a la comorbilidad y situación clínica general y neurológica en la última visita médica.

Utilizando estas fuentes de información se consiguió conocer la causa de la muerte en todos los casos, excepto en 6.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

2.3. Diseño del estudio.

Los datos de filiación y la información clínica de todos los pacientes de la cohorte hospitalaria en estudio fueron almacenados en una **base de datos informatizada** (Bento 4 versión 4.1.2, FileMaker Inc.) creada para este trabajo.

Se **revisó el diagnóstico** de epilepsia así como el diagnóstico etiológico y tipificación de las crisis de **todos los pacientes** incluidos en la base de datos de la Consulta de Epilepsia para comprobar que se ajustaban a los criterios de la ILAE comentados en la "Introducción".

De acuerdo con el sistema de clasificación propuesto por la ILAE y con su guía para la realización de estudios epidemiológicos, se estableció como criterio diagnóstico de epilepsia la ocurrencia de al menos 2 crisis no provocadas (Commission 1993). Por tanto, se excluyeron aquellos pacientes con crisis sintomáticas agudas o con crisis únicas no provocadas en pacientes con cerebro normal, sin lesiones epileptógenas demostradas. No obstante, se aplicó el criterio propuesto por la ILAE más recientemente de definir epilepsia en casos con una sola crisis no provocada pero con una alteración cerebral duradera que aumente la probabilidad de sufrir futuras crisis (Fisher 2005).

Se recogieron los datos relativos al tipo de crisis que sufrían los pacientes, siguiendo las recomendaciones de la ILAE (Commission 1981, Commission 1993, Engel 2001).

Las epilepsias fueron catalogadas como idiopáticas, sintomáticas remotas o sintomáticas progresivas y criptogénicas, siguiendo igualmente la Guía para los Estudios Epidemiológicos de la ILAE (Commission 1993), ya que la fecha de inicio de la observación es enero de 2000. Como ya analizamos en la "Introducción", en un gran número de estudios publicados hasta la fecha se introducen importantes confusiones en la clasificación de las causas de

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

epilepsia, sin adherirse estrictamente al sistema de clasificación de la ILAE. Se suele utilizar idiopático de forma intercambiable con criptogénico para referirse a epilepsias de causa desconocida, si bien las recomendaciones de la ILAE, ya desde hace años (Commission 1989, Commission 1993), orientaban a reservar el término idiopático para las epilepsias con un origen presuntamente genético y el término criptogénico para las epilepsias de causa no aclarada u oculta (aunque presumiblemente sintomáticas). Los neurólogos de nuestro Servicio de Neurología han atendido habitualmente a estas recomendaciones. Sin embargo, decidimos revisar los diagnósticos de todos nuestros pacientes y establecer la categoría definitiva de idiopático como causa probablemente genética y criptogénico como causa desconocida, y comprobar que se habían seguido estos criterios en la clasificación.

Decidimos no utilizar la última recomendación de la ILAE sobre la terminología y conceptos para la organización de las crisis y las epilepsias (Berg 2010) porque son tan importantes los cambios que introduce que haría muy difícil el poder establecer comparaciones con los trabajos sobre mortalidad realizados hasta ahora; además ha sido una revisión muy discutida y rechazada por una parte significativa de la comunidad científica internacional, por lo que su aplicación está siendo menos generalizada que las propuestas anteriores, como ya comentamos anteriormente.

En la misma línea de utilizar los criterios más ampliamente aceptados y seguir las recomendaciones de la ILAE, diferenciamos entre epilepsias sintomáticas progresivas y sintomáticas remotas. Éstas últimas las clasificamos en causas: connatales, vasculares, traumáticas, infecciosas, tóxico-metabólicas, postumorales/postquirúrgicas y esclerosis temporal mesial. En muchos estudios se utilizaba el término de epilepsia secundaria adquirida postnatal para referirse a la de causa sintomática remota y algunos añaden un grupo de pacientes con déficit neurológico, pero nosotros no lo hemos contemplado así, sino como un subgrupo de causas connatales dentro de las sintomáticas remotas.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Se **revisaron las historias clínicas hospitalarias y de atención primaria de todos los pacientes fallecidos**. Se recogieron datos generales de salud, hábitos tóxicos (alcohol, drogas y tabaquismo), factores de riesgo vascular (HTA, DM y dislipemia) así como comorbilidad. Se hizo especial hincapié en investigar la presencia de patología psiquiátrica, cardiaca, digestiva, respiratoria, tumoral y neurológica. Dentro de la esfera neurológica, distinguimos pacientes con déficit cognitivo aislado y con déficit neurológico no cognitivo, de cualquier etiología.

Investigamos la edad a la que se inició la epilepsia, estableciendo 4 grupos de edad: infancia (0-11 años), adolescencia (12-21 años), adultez (22-64 años) y senectud (>64 años).

Se revisó la semiología de las crisis y se consignó si habían sufrido crisis en los últimos 5 años. También se incluyó la presencia de pseudocrisis y de episodios de status epiléptico.

Revisamos también la tipificación de la epilepsia en todos los pacientes fallecidos, siguiendo la clasificación de la ILAE. Comprobamos si los pacientes tenían realizado EEG, TAC y/o RNM cerebral, así como su resultado.

Se investigó el número de fármacos que el paciente tomaba en el momento del fallecimiento y cuáles eran.

Para todas las muertes, la información recogida incluyó la fecha del fallecimiento, lugar y causa.

Establecimos la causa fundamental de la muerte y la causa inmediata, con la máxima fiabilidad posible. En el caso de los pacientes fallecidos en centros hospitalarios se revisaron exhaustivamente las historias clínicas y los informes de mortalidad, especialmente en los casos de muertes sospechosas de ser causadas directamente por la epilepsia. En el caso de los pacientes fallecidos en su domicilio, se consultó la Historia de Salud Única para conocer las circunstancias en las que se produjo el exitus. Se realizó una

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

revisión crítica de las autopsias realizadas, con la colaboración de una médico forense, para la correcta codificación de la causa de la muerte. En todos los casos se valoró la información recogida en la Historia de Salud Única y en la base de datos de la Consulta de Epilepsia para completar el marco clínico en el que se produjo la muerte.
Se contrastó toda esta información entre sí y con las causas de muerte consignadas en los certificados de defunción, cuando éstos estuvieron disponibles.

Analizamos toda la información para realizar un estudio de la mortalidad en nuestra población epiléptica.

Procedimos a analizar la mortalidad y la supervivencia **global, por grupos de edad y sexo**.
En cuanto a la mortalidad y supervivencia en relación con el **tipo** de epilepsia, sólo se ha realizado un análisis en función de que el paciente estuviese diagnosticado de epilepsia generalizada, focal o indeterminada. No pudimos realizar un análisis más extenso dado que no disponíamos de la información detallada de las crisis en toda la cohorte en estudio.
Investigamos la mortalidad y la supervivencia en relación con la **etiología** de la epilepsia, distinguiendo entre epilepsia idiopática, criptogénica, sintomática progresiva y sintomática remota. Dentro de este último grupo, estudiamos la mortalidad en función de que se tratase de una epilepsia connatal, traumática, vascular, tóxico-metabólica, infecciosa, postumoral/postquirúrgica y esclerosis temporal mesial.

Estudiamos la mortalidad en relación a la **causa de la muerte**: directamente atribuible a la epilepsia y por causas no atribuibles directamente a la epilepsia; hicimos una valoración en particular de las muertes relacionadas con la misma causa subyacente que provocaba la epilepsia.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Se han considerado **causas directamente relacionadas con la epilepsia**: muerte súbita en epilepsia, status epiléptico, suicidio, accidentes (de tráfico, traumatismos, aspiración, ahogamiento…) y relacionadas con el tratamiento (cirugía de la epilepsia, toxicidad por fármacos).

En cuanto a las **causas de muerte no atribuibles directamente a la epilepsia** se establecieron los siguientes grupos:

- Tumorales: consideramos todos los tumores en su conjunto, pero también analizamos la muerte por neoplasia excluidos los tumores del SNC.
- Respiratorias: incluye todas las causas respiratorias y no solamente la neumonía.
- Cerebrovasculares.
- Cardiacas: incluyendo todas las causas cardíacas (arritmias, valvulopatías, etc.) y no sólo la cardiopatía isquémica.
- Infecciosas.
- Tóxico-metabólicas.
- Miscelánea.

No hemos analizado más causas de muerte porque los subgrupos incluirían un número pequeño de pacientes, con escasa potencia para extraer conclusiones válidas.

Las causas de muerte se analizaron y codificaron utilizando la Clasificación Internacional de las Enfermedades en su décima edición (CIE-10), una vez que se estableció la causa fundamental de la muerte para cada paciente, a partir de toda la información recogida. Hay que puntualizar que la CIE-10 no codifica directamente la muerte súbita en epilepsia.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Toda la información de la cohorte en estudio y de los pacientes fallecidos recogida en la base de datos fue exportada a una **hoja de cálculo** (Excel 2011, versión 14,3,8, Microsoft Corporation).

El programa SPSS versión 20.0 se empleó para el análisis estadístico de los datos.

Se presenta un **análisis descriptivo** de la cohorte en estudio y del grupo de pacientes fallecidos.

Calculamos el **índice de mortalidad y la letalidad** de nuestra población epiléptica en conjunto, así como la letalidad en función de la etiología de la epilepsia.

La **tasa de mortalidad estandarizada** (TME), como la relación entre el número de casos observados y el esperado, se usó como medida del incremento del riesgo de muerte.

La TME global se calculó como el número de muertes observadas en la cohorte en estudio dividido por el número de muertes esperadas en la población control. También se estudió la TME en función del sexo, grupos de edad, tipo de epilepsia, etiología de la epilepsia, y causas de la muerte.

Pare calcular las tasas, el número de muertes observado en la cohorte se comparó con el número de muertes esperado, basado en los índices de mortalidad publicados por Instituto Nacional de Estadística (INE) para la población de la provincia de Málaga en el mismo período y en relación con el número de personas-año en riesgo entre los miembros de la cohorte. El INE sólo ofrece información para cada provincia en particular de una lista reducida de las causas de muerte; de este modo, no se pueden consultar a través de la página

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

web del INE las muertes por status epiléptico o muertes súbitas no aclaradas ocurridas en la provincia de Málaga para un determinado periodo.

El **análisis de la supervivencia** se realizó utilizando las curvas de Kaplan-Meier. La comparación de las curvas de supervivencia se hizo con el test del log-rank.

En todos los intervalos de confianza consideramos un nivel del 95%. El nivel de significación de todos los contrastes de hipótesis se estableció en α=0,05.

4. ESTUDIO CRÍTICO DE LOS RESULTADOS Y ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES.

Se analizaron los resultados obtenidos en nuestro estudio a la luz de la información disponible aportada por los estudios realizados a nivel mundial, tanto en la población general como en poblaciones más seleccionadas, especialmente aquellas con perfil similar al de nuestro trabajo. Se identificaron las similitudes más relevantes en los distintos aspectos relacionados con la mortalidad así como las desviaciones más significativas, intentando dar explicación de las causas.

Además de conocer la epidemiología de la mortalidad en pacientes epilépticos en nuestra población, el fin primordial de este análisis crítico ha sido identificar pacientes con mayor riesgo de muerte prematura, para aplicar las medidas preventivas recomendadas por la comunidad científica internacional, así como identificar algún exceso de mortalidad en nuestra población que se desvíe de los perfiles conocidos y sea susceptible de intervención médica.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Publicaciones y Divulgación Científica

RESULTADOS

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Publicaciones y Divulgación Científica

1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE EN ESTUDIO.

La cohorte estudiada está constituida por 2.309 pacientes. Sus características principales están recogidas en la tabla 6.
Hay que considerar que el número de pacientes estudiado fue aumentando a lo largo del tiempo hasta alcanzar la cifra final, ya que los enfermos se fueron incorporando a la Consulta de Epilepsia a lo largo del tiempo de estudio para su valoración y seguimiento. Por tanto, es más interesante conocer el número de personas-año en seguimiento, que fue 15.865. El tiempo máximo de seguimiento fue 13,5 años y el tiempo mínimo fue de 0,03 años, con un tiempo medio de seguimiento de 6,9 años.

La cohorte está formada por 1.264 varones (54,7%) y 1.045 mujeres (45,3%).

La **media de edad** a la entrada en el estudio es 38,5 años, con una desviación típica 17,5. El rango de edades está comprendido entre 14 y 91 años.

En cuanto al **tipo de epilepsia** según el origen focal o generalizado de las crisis, encontramos que las epilepsias más frecuentes son las focales, con un 55,5% de los casos, frente a un 30,4% de generalizadas; en el 14,1% de los casos no se pudo determinar si las crisis eran de origen focal o primariamente generalizadas.

La epilepsia fue clasificada atendiendo a su **etiología** en idiopática (genética en la nueva terminología) en 502 pacientes (21,7%), criptogénica (ahora desconocida) en 652 pacientes (28,3%) y sintomática (ahora estructural/metabólica) en 1.155 pacientes (50%), diferenciando entre sintomática remota en 1.108 casos (48%) y sintomática progresiva en 47 enfermos (2%).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Como puede apreciarse en la tabla resumen, la etiología más frecuente de la epilepsia fue la sintomática y más concretamente la que a través de la literatura especializada se ha denominado sintomática remota, con sólo un 2% de causas sintomáticas progresivas (fundamentalmente tumores primarios o metastásicos del SNC, aunque también procesos neurodegenerativos). Dentro de las causas sintomáticas remotas, vemos que las más frecuentes son, con mucho, las connatales, que suponen casi la mitad y el 21,6% del total de causas. El resto de causas sintomáticas remotas queda a mucha distancia, siendo las más frecuentes las vasculares y las traumáticas.

Tabla 6. Datos epidemiológicos y descriptivos de la cohorte en estudio.

Número de pacientes			2.309	
Sexo	Varón		1.264 (54,7%)	
	Mujer		1.045 (45,3%)	
Edad al inicio (años)			38,5 (14-91,7) desviación típica 17,5	
Tiempo de seguimiento (años)			6,9 (0,03-13,5) desviación típica 3,8	
Personas-año			15.865	
Tipo de epilepsia	Generalizada		703 (30,4%)	
	Focal		1.281 (55,5%)	
	Indeterminada		325 (14,1%)	
Etiología de la epilepsia	Idiopática		502 (21,7%)	
	Criptogénica		652 (28,3%)	
	Sintomática remota	Connatal	499 (21,6%)	1.108 (48%)
		Vascular	194 (8,4%)	
		Traumática	150 (6,5%)	
		Infecciosa	76 (3,3%)	
		Postumoral/ postquirúrgica	64 (2,8%)	
		Tóxico-metabólica	56 (2,4%)	
		Esclerosis temporal mesial	69 (3%)	
	Sintomática progresiva		47 (2%)	

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

2. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN FALLECIDA DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO.

Durante el periodo de estudio fallecieron 152 personas (6,58% de la cohorte en estudio). Se trataba de 101 varones (66,5%) y 51 mujeres (33,5%). Los principales datos descriptivos se recogen en la tabla 7.

En cuanto a la **edad media** a la que fallecieron los pacientes es de 60 años, con un intervalo entre 15,8 y 94,5 años.

Sobre el **consumo de tóxicos**, llama la atención que en las historias clínicas se recogía un consumo elevado de alcohol en el 15,8% de los fallecidos; el 3,9% reconoció en algún momento el consumo de drogas. Eran fumadores o lo habían sido el 30,3% de los fallecidos.

En cuanto a la presencia de otras **patologías asociadas**, se encuentra comorbilidad psiquiátrica en el 29,6% de los fallecidos, con trastornos ansioso-depresivos en el 11,8%, trastornos distímicos en el 11,2% y trastornos dentro del espectro psicótico en el 9,2% de los pacientes.
Se constata la presencia de comorbilidad neurológica en el 65,8% de los fallecidos (100 pacientes), entendiendo por tal la presencia de algún tipo de déficit neurológico; este dato tiene especial interés si consideramos que prácticamente la mitad de los pacientes que presentaban algún tipo de déficit neurológico tenía menos de 65 años. Aquí se incluye la presencia de déficit cognitivo o retraso mental en el 42,8% de los casos y déficit motor en el 40,1%.
Igualmente relevante es la presencia de factores de riesgo vascular asociados (38,8%), patología tumoral asociada (31,6%), neumopatías (29,6%), comorbilidad digestiva (25,7%), especialmente hepática, y cardiaca (25%).

Respecto a la edad en la que se **inició la epilepsia**, en la mitad de los casos fue en la infancia o la adolescencia hasta los 21 años. Del 50% restante,

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

más del 20% de los fallecidos sufrió una epilepsia con inicio en la senectud (mayores de 65 años).

En relación con el **tipo de epilepsia** según que las crisis tuvieran un inicio focal o no, quedó establecido un inicio claramente focal de las crisis en el 57,2% de los casos. El 25% sufría una epilepsia generalizada y en el 17,8% restante no se pudo establecer si las crisis tenían un inicio focal o generalizado.
El 24,3% de los fallecidos no había sufrido crisis al menos en los últimos 5 años. Tenían historia de status epiléptico 11 fallecidos (7,2%) y 2 de pseudocrisis (1,3%).

En cuanto a la **etiología de la epilepsia**, el 62,5% de los fallecidos sufría una epilepsia sintomática remota y el 10,5% una epilepsia sintomática progresiva. Es de especial importancia explicar que en el Hospital Virgen de la Victoria de Málaga no se dispone de Servicio de Neurocirugía, por lo que los pacientes con tumores del SNC son derivados a otro centro hospitalario, de modo que el seguimiento de estos pacientes que desarrollan epilepsia (por tanto, de etiología sintomática progresiva) no se realiza en nuestra Consulta de Epilepsia, salvo casos puntuales. Encontramos una epilepsia criptogénica en el 20,4% de los pacientes. Sólo el 6,6% de los fallecidos padecía epilepsia idiopática.
Para reforzar la fiabilidad de estos diagnósticos etiológicos, comentaremos que se había realizado al menos una prueba de neuroimagen (TAC o RNM cerebral) en el 97,4% de los pacientes.

Respecto a los **fármacos antiepilépticos** que los pacientes tomaban en el momento del fallecimiento, 2 pacientes no tomaban medicación (1,3%) y 8 tomaban 4 fármacos (5,2%); casi la mitad estaba en monoterapia (46,1%), un tercio estaba en biterapia (33,5%) y 21 pacientes en triterapia (13,8%).
El fármaco que más frecuentemente tomaban los fallecidos era el ácido valproico (VPA) en el 31,6% de casos, seguido de la fenitoína (PHT) en un 25,7% y del

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

levetiracetam (LEV) en el 19,7%. En un rango del 17% al 15% de los pacientes consumían fenobarbital (PB), carbamacepina (CBZ) o lamotrigina (LTG) y en torno al 10% tomaban topiramato (TPM) u oxcarbacepina (OXC).
Sin embargo, el fármaco más usado en monoterapia fue la PHT (11,8%), seguido del VPA (8,6%) y la LTG (7,9%). El LEV sólo lo tomaban en monoterapia el 4,6% de los fallecidos, por detrás incluso de la CBZ en monoterapia (6,6%).

Respecto al **lugar de la muerte,** se produjo en el hospital en el 59,9% de los casos (91), en el domicilio en el 37,5% (57) y en la calle sólo en el 2,6% de pacientes (4).

Pudimos establecer con fiabilidad la **causa de la muerte** de nuestros pacientes en 146 casos. Para ello dispusimos de los certificados de defunción en 122 pacientes (80,3%), autopsias en 17 (11,2%), informes de mortalidad hospitalarios en 73 (48,0%) e informes de los médicos de familia en 13 (8,6%). Consideramos que en uno de los casos el informe de mortalidad hospitalario no aclaraba la causa del fallecimiento. Además se consultó la Historia de Salud Única del Usuario y la historia recogida en la Consulta de Epilepsia en todos los pacientes; en 4 pacientes (2,6%) constaban en las historias clínicas los detalles aportados por los familiares que habían acudido a informar del fallecimiento.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 7. Datos epidemiológicos y descriptivos de la población fallecida.

Número de pacientes			152	
Sexo	Varón		101 (66,5 %)	
	Mujer		51 (33,5%)	
Edad fallecimiento (años)			60 (15,8-94,5) desviación típica 20,5	
Tiempo seguimiento (años)			5,2 (0,3-13,3) desviación típica 3,4	
Personas-año			794,9	
Hábitos tóxicos	Tabaquismo		46 (30,3%)	
	Alcoholismo		24 (15,8%)	
	Drogas		6 (3,9%)	
Comorbilidad	Factores riesgo vascular (DM, HTA, DLP)		59 (38,8%)	
	Psiquiátrica		45 (29,6%)	
	Neurológica	Con/sin déficit	100 (65,8%)	
		Con déficit motor	61 (40,1%)	
		Con déficit cognitivo	65 (42,8%)	
	Tumoral		48 (31,6%)	
	Cardiaca		38 (25%)	
	Neumopatía		45 (29,6%)	
	Digestiva		39 (25,7%)	
Inicio epilepsia	Infancia (0-11 años)		45 (29,6%)	
	Adolescencia (12-21 años)		31 (20,4%)	
	Adulto (22-64 años)		44 (28,9%)	
	Senectud (mayor 64 años)		32 (21,1%)	
Tipo epilepsia	Generalizada		38 (25%)	
	Focal		87 (57,2%)	
	Indeterminada		27 (17,8%)	
Etiología epilepsia	Idiopática		10 (6,6%)	
	Criptogénica		31 (20,4%)	
	Sintomática remota	Connatal	37 (24,3%)	95 (62,5%)
		Vascular	29 (19,1%)	
		Traumática	15 (9,9%)	
		Tóxico-metabólica	7 (4,6%)	
		Infecciosa	4 (2,6%)	
		Postumoral/postquirúrgica	2 (1,3%)	
		Esclerosis temporal mesial	1 (0,7%)	
	Sintomática progresiva		16 (10,5%)	
Número fármacos+	Ninguno		2 (1,3%)	
	Monoterapia		71 (46,1%)	
	Biterapia		50 (33,5%)	
	Triterapia		21 (13,8%)	
	Tetraterapia		8 (5,2%)	
Fármacos más usados+	VPA		31,6%	
	PHT		25,7%	
	LEV		19,7%	
	PB		17,8%	
	CBZ		17,1%	

+ En el momento del exitus

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Las **causas específicas** de los fallecimientos se recogen en la tabla 8. Fallecieron por causas no atribuibles directamente a la epilepsia 127 pacientes (83,6%). El mayor porcentaje de fallecimientos se debió a las causas tumorales. De los 37 pacientes que fallecieron por tumores malignos (24,3%), sólo 6 eran tumores del SNC; de ellos, 2 aparecieron en el curso de los años en pacientes diagnosticados mucho antes de epilepsia de otra etiología. Hubo 12 casos de muerte por cáncer de pulmón, 10 por tumores digestivos (1 de esófago, 3 estómago, 4 colorrectal, 1 de páncreas, 1 hepatocarcinoma), 3 por cáncer de mama, 2 de vejiga y una miscelánea. La segunda causa más frecuente de muerte fue la patología respiratoria (20,4%), seguida de la cardíaca (11,2%) y la cerebrovascular (7,9%).

La muerte se pudo atribuir directamente a la epilepsia en 19 casos, que supone el 12,5% de todas las muertes. La muerte súbita fue la causa de fallecimiento en 7 pacientes (4,6%) y el status epiléptico en 3 (2%). Las causas externas (suicidio y accidentes) provocaron la muerte en 9 enfermos (5,9%).
En los certificados de defunción, informes hospitalarios, informes de médicos de familia y autopsias sólo se registra la epilepsia como causa inmediata o fundamental de la muerte en 12 casos (63,2%).

En 6 casos (3,9%) no se pudo conocer la causa de la muerte al no disponer de certificados de defunción originales, autopsias, informes de los médicos de familia, información aportada por los familiares o datos consignados en las historias clínicas de la Consulta de Epilepsia o de atención primaria.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 8. Causas específicas de muerte en epilepsia.

Muertes según la causa específica

	Frecuencia	Porcentaje
Por causas no atribuibles a la epilepsia	127	83,6
Por causas atribuibles a la epilepsia	19	12,5
Por causa desconocida	6	3,9
Total	152	

Muertes no atribuibles directamente a la epilepsia

	Frecuencia	Porcentaje
Tumoral	37	24,3
Respiratoria	31	20,4
Cardiaca	17	11,2
Vasculocerebral	12	7,9
Infecciosa	5	3,3
Tóxico-metabólica	4	2,6
Otras	21	13,9
Total	127	83,6

Muertes atribuibles directamente a la epilepsia

	Frecuencia	Porcentaje
Muerte súbita	7	4,6
Status epiléptico	3	2
Suicidio	2	1,3
Accidente	7	4,6
Total	19	12,5

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3. MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA GLOBAL, POR SEXO Y EDAD.

Como hemos dicho, la cohorte estudiada está constituida por 2.309 pacientes, de los cuales 1.264 son hombres y 1.045 mujeres.
El número de personas-año en seguimiento fue 15.865.
En el periodo de estudio fallecieron 152 personas, de las cuales 101 eran varones y 51 eran mujeres.
Se esperaban 72,09 muertes en la población general, correspondiendo 47,41 a hombres y 26,68 a mujeres.

El índice de mortalidad es de 9,69 por 1000 pacientes-año. La letalidad es del 6,58%.

La TME global de los pacientes con diagnóstico de epilepsia que son atendidos en la Consulta de Epilepsia del Hospital Universitario Virgen de la Victoria es de 2,11 (IC 95%, 1,79-2,47).

La TME de los varones es de 2,13 (IC 95%, 1,73-2,59) y de las mujeres es de 1,91 (IC 95%, 1,45-2,51)

Las TME global, por grupos de edad y sexo se recogen en la tabla 9. La TME está aumentada en todos los grupos de edad, pero en distinta cuantía. La TME más elevada se encontró en la horquilla de edad entre 14 y 44 años, tanto en hombres como en mujeres. La TME más baja se da en el grupo de edad de mayores de 65 años, que no llega a ser concluyente, especialmente entre las mujeres.

En la figura 1 se muestra la curva de supervivencia de Kaplan-Meier de la cohorte en estudio.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Analizamos el efecto del sexo y la edad en la supervivencia. Encontramos que la supervivencia estaba significativamente reducida (p=0,003) en los varones respecto a las mujeres (figura 2).

Tabla 9. Mortalidad global, por sexo y edad.

Mortalidad global

GRUPO EDAD	OBSERVADOS	PERSONAS-AÑO	TASA POR 1000 (POBLACION REFERENCIA)	ESPERADOS	TME	IC95%
14-24	15	4.295,03	0,35	1,51	9,91	5,54-16,35
25-44	39	6.843,21	0,90	6,15	6,34	4,51-8,67
45-64	41	3.588,07	4,76	17,10	2,40	1,72-3,25
>64	57	1.138,82	41,56	47,33	1,20	0,91-1,56
TOTAL	152			72,09	2,11	1,79-2,47

Mortalidad en hombres

GRUPO EDAD	OBSERVADOS	PERSONAS-AÑO	TASA POR 1000 (POBLACIÓN REFERENCIA)	ESPERADOS	TME	IC95%
14-24	7	2.418,19	0,52	1,25	5,60	2,25-11,55
25-44	30	3.604,43	1,25	4,52	6,64	4,48-9,48
45-64	28	1.972,76	6,71	13,24	2,12	1,40-3,06
>64	36	608,32	46,70	28,41	1,27	0,89-1,75
TOTAL	101			47,41	2,13	1,73-2,59

Mortalidad en mujeres

GRUPO EDAD	OBSERVADOS	PERSONAS-AÑO	TASA POR 1000 (POBLACIÓN REFERENCIA)	ESPERADOS	TME	IC95%
14-24	8	1.876,84	0,18	0,34	23,53	10,13-46,36
25-44	9	3.238,77	0,54	1,75	5,14	2,35-9,76
45-64	13	1.615,31	2,89	4,66	2,79	1,48-4,77
>64	21	530,51	37,57	19,93	1,05	0,65-1,61
TOTAL	51			26,68	1,91	1,42-2,51

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Figura 1: Supervivencia del total de la muestra.

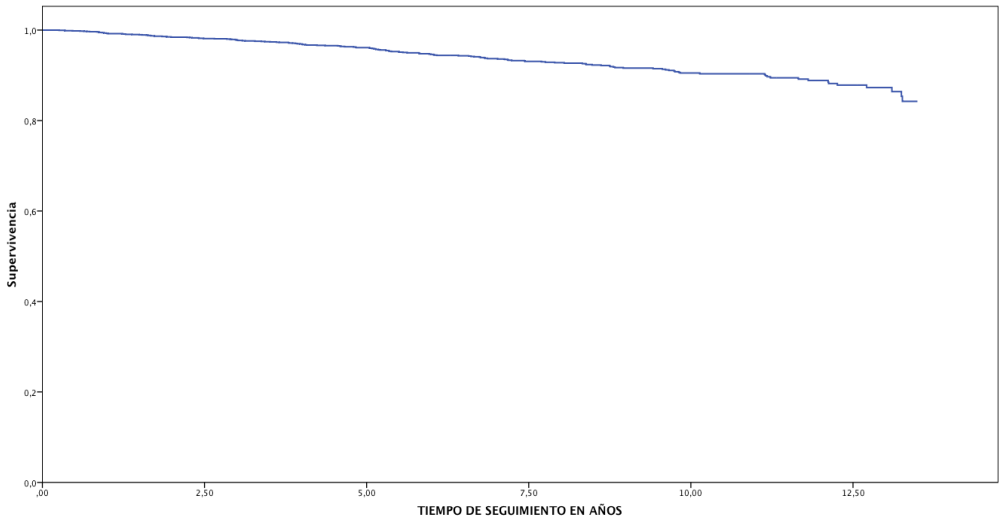
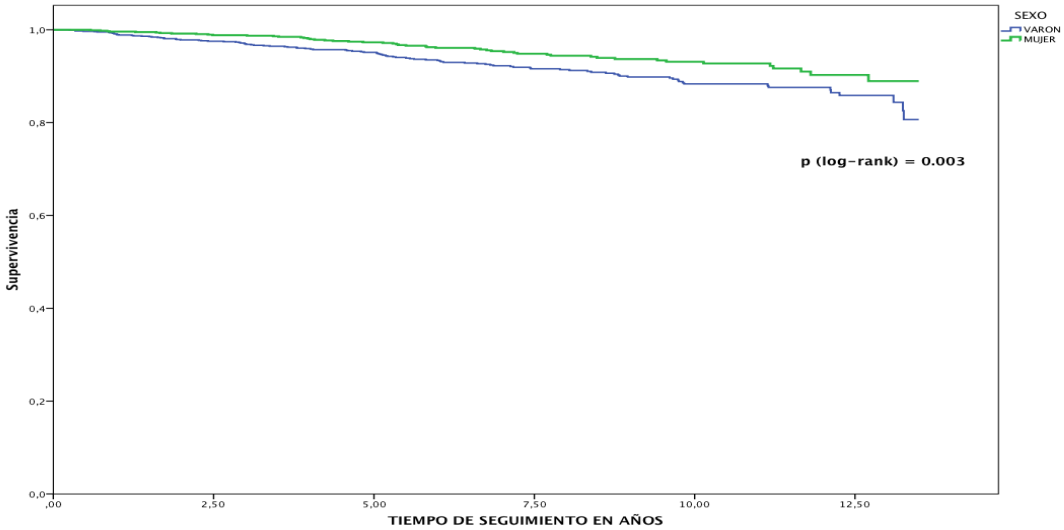


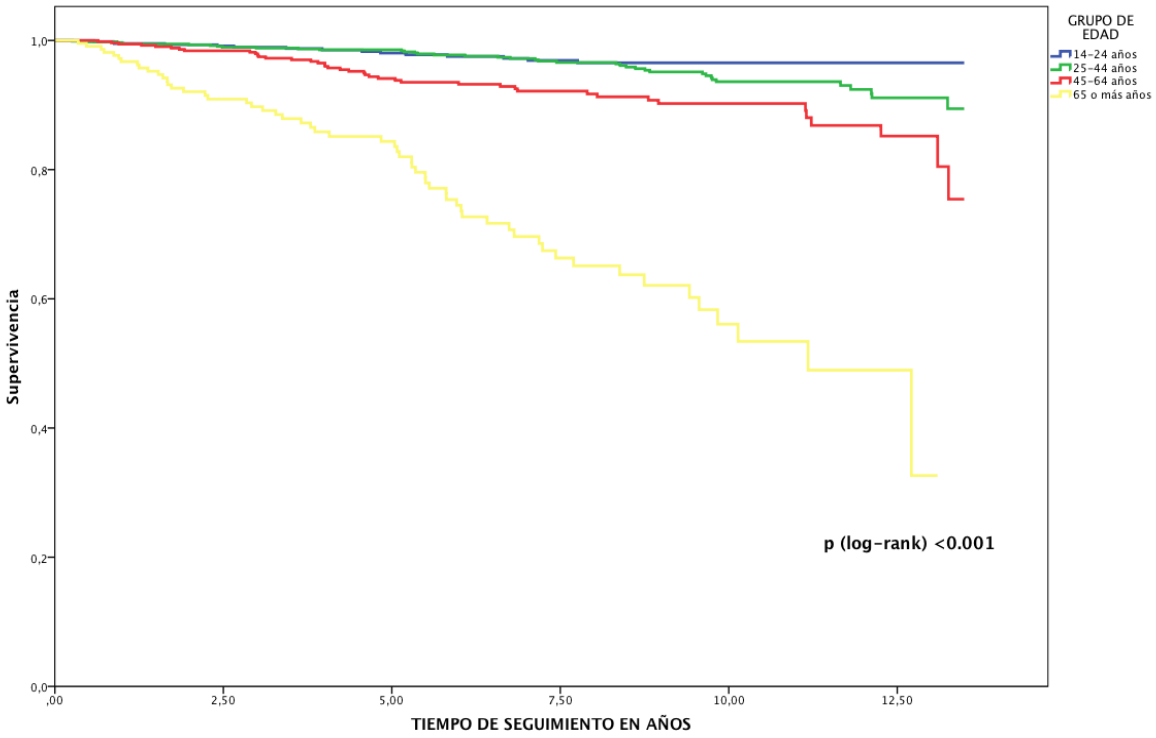
Figura 2: Supervivencia por sexo.



Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

En relación con la edad a la entrada en el estudio, hallamos una menor supervivencia en los grupos de más edad, estadísticamente significativa con p<0,001 (figura 3).

Figura 3: Supervivencia por grupos de edad.



Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

4. MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA POR TIPO DE EPILEPSIA.

Hemos analizado la mortalidad en función del tipo de epilepsia, encontrando un aumento en todos ellos, sin grandes diferencias entre los subgrupos (tabla 10).

La mortalidad más elevada correspondería a las epilepsias generalizadas, sin que hayamos realizado distinciones en cuanto al tipo de crisis (tónico-clónicas generalizadas, ausencias, mioclónicas), con una TME de 2,49 (IC 95%, 1,76-3,41).

El menor incremento de mortalidad lo encontramos para las epilepsias focales, sin distinguir entre las que cursan con crisis focales con generalización secundaria o no, con una TME 1,93 (IC 95%, 1,55-2,38).

El aumento de la mortalidad es intermedio para las epilepsias de tipo indeterminado en nuestro estudio, con una TME de 2,29 (1,51-3,33).

La curva de supervivencia en función del tipo de epilepsia muestra una diferencia estadísticamente significativa entre los distintos tipos, con una supervivencia menor para las de localización indeterminada, seguida de las focales y siendo la mayor para las generalizadas (figura 4).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 10. Mortalidad por tipo de epilepsia.

Mortalidad por epilepsia generalizada

GRUPO EDAD	OBSERVADOS	PERSONAS-AÑO	TASA POR 1000 (POBLACIÓN REFERENCIA)	ESPERADOS	TME	IC 95%
14-24	6	1.849,51	0,35	0,65		
25-44	9	2.068,79	0,90	1,86		
45-64	9	868,04	4,76	4,14		
>64	14	207,63	41,56	8,63		
TOTAL	38			15,28	2,49	1,76-3,41

Mortalidad por epilepsia focal

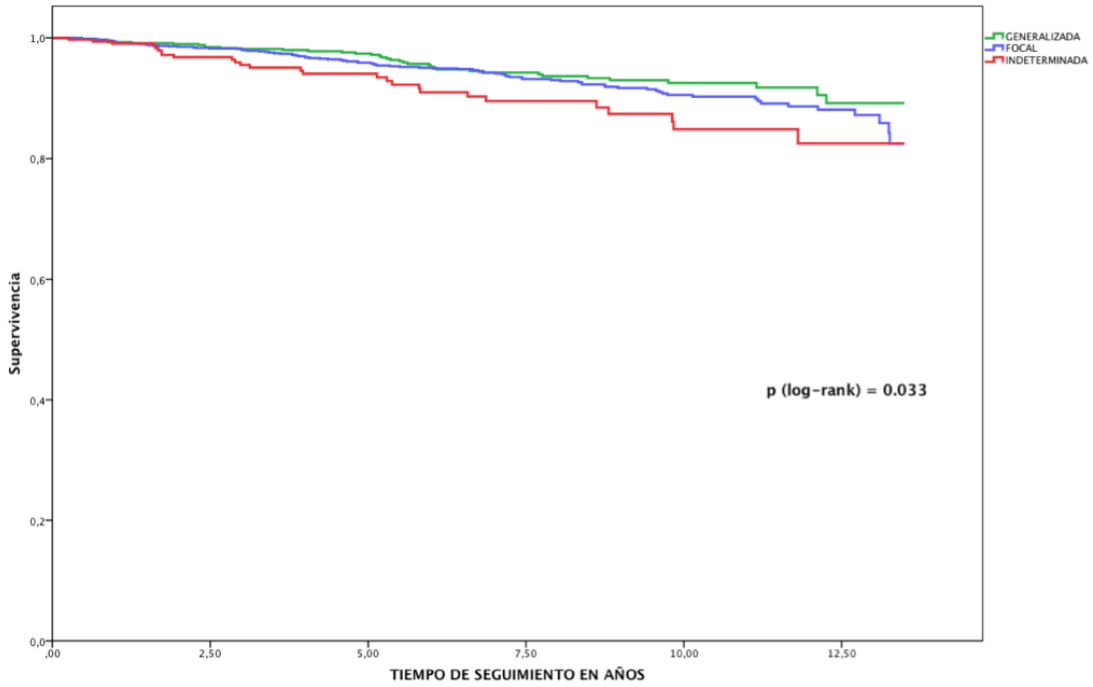
GRUPO EDAD	OBSERVADOS	PERSONAS-AÑO	TASA POR 1000 (POBLACIÓN REFERENCIA)	ESPERADOS	TME	IC95%
14-24	6	2.028,21	0,35	0,71		
25-44	23	4.027,88	0,90	3,62		
45-64	23	2.226,81	4,76	10,61		
>64	35	723,87	41,56	30,09		
TOTAL	87			45,03	1,93	1,55-2,38

Mortalidad por epilepsia indeterminada

GRUPO EDAD	OBSERVADOS	PERSONAS-AÑO	TASA POR 1000 (POBLACIÓN REFERENCIA)	ESPERADOS	TME	IC95%
14-24	3	417,31	0,35	0,15		
25-44	7	746,55	0,90	0,67		
45-64	9	493,22	4,76	2,35		
>64	8	207,32	41,56	8,62		
TOTAL	27			11,79	2,29	1,51-3,33

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Figura 4: Supervivencia por tipo de crisis.



5. MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA POR ETIOLOGÍA DE LA EPILEPSIA.

En nuestro estudio no encontramos un aumento de la TME en los pacientes con epilepsia criptogénica y con epilepsia idiopática, incluso cuando consideramos ambos grupos conjuntamente (tabla 11).

Sin embargo, hemos encontrado una mayor mortalidad en el grupo de pacientes con epilepsia sintomática (tabla 12). La TME más alta se encuentra en los pacientes con epilepsia sintomática progresiva, y es de 6,12 (3,50-9,94), seguida de la epilepsia sintomática remota, con una TME de 2,62 (2,12-3,21).

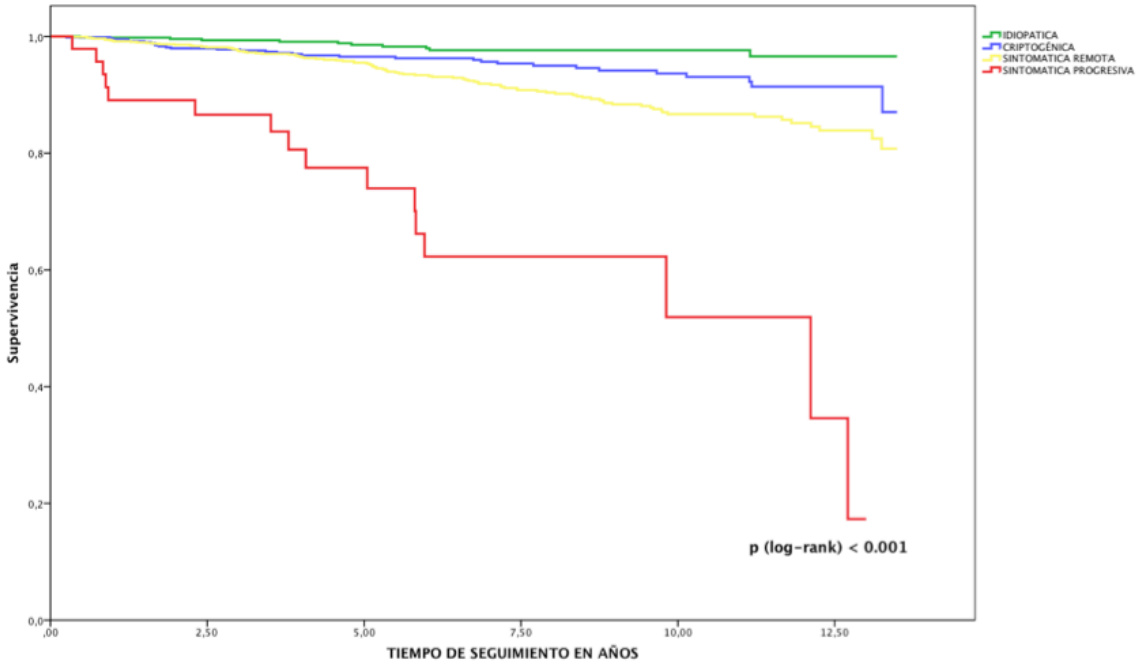
En el estudio de las TME de distintos subgrupos de pacientes con epilepsia sintomática remota, encontramos las mayores TME para los pacientes con epilepsia de origen connatal, que es de 6,65 (4,69-9,17), seguida de los

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

pacientes con epilepsia de origen tóxico-metabólico con una TME de 3,82 (1,53-7,87), traumático con 3,13 (1,75-5,16) y, menos, vascular (tablas 13 y 14). En las epilepsias de origen postinfeccioso los resultados no fueron concluyentes y en la postumoral/postquirúrgica y por esclerosis temporal mesial no podemos aportar resultados valorables dado el reducido número de pacientes.

El análisis de Kaplan-Meier traduce esta situación, demostrando una supervivencia disminuida de forma significativa (p<0,001) en los pacientes con epilepsia sintomática, especialmente para la etiología progresiva (figura 5).

Figura 5: Supervivencia por etiología de la epilepsia.



Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 11. Mortalidad por la etiología de la epilepsia I.

Etiología idiopática

GRUPO EDAD	OBSERVADOS	PERSONAS-AÑO	TASA POR 1000 (POBLACIÓN REFERENCIA)	ESPERADOS	TME	IC95%
14-24	0	1.566,02	0,35	0,55		
25-44	1	1.563,65	0,90	1,40		
45-64	4	492,94	4,76	2,35		
>64	5	75,43	41,56	3,14		
TOTAL	10			7,44	1,34	0,64-2,47

Etiología criptogénica

GRUPO EDAD	OBSERVADOS	PERSONAS-AÑO	TASA POR 1000 (POBLACIÓN REFERENCIA)	ESPERADOS	TME	IC95%
14-24	2	930,94	0,35	0,33		
25-44	5	1.773,08	0,90	1,59		
45-64	10	1.226,30	4,76	5,84		
>64	14	434,20	41,56	18,04		
TOTAL	31			25,81	1,20	0,82-1,70

Etiología idiopática + criptogénica

GRUPO EDAD	OBSERVADOS	PERSONAS-AÑO	TASA POR 1000 (POBLACIÓN REFERENCIA)	ESPERADOS	TME	IC95%
14-24	2	2.496,97	0,35	0,88		
25-44	6	3.336,73	0,90	3,00		
45-64	14	1.719,24	4,76	8,19		
>64	19	509,64	41,56	21,18		
TOTAL	41			33,25	1,23	0,88-1,67

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 12. Mortalidad por la etiología de la epilepsia II.

Etiología sintomática progresiva

GRUPO EDAD	OBSERVADOS	PERSONAS-AÑO	TASA POR 1000 (POBLACIÓN REFERENCIA)	ESPERADOS	TME	IC95%
14-24	2	56,46	0,35	0,02		
25-44	5	87,12	0,90	0,08		
45-64	3	44,76	4,76	0,21		
>64	6	55,41	41,56	2,30		
TOTAL	16			2,61	6,12	3,50-9,94

Etiología sintomática remota

GRUPO EDAD	OBSERVADOS	PERSONAS-AÑO	TASA POR 1000 (POBLACIÓN REFERENCIA)	ESPERADOS	TME	IC95%
14-24	11	1.741,60	0,35	0,61		
25-44	28	3.419,36	0,90	3,07		
45-64	24	1.824,07	4,76	8,69		
>64	32	573,77	41,56	23,85		
TOTAL	95			36,23	2,62	2,12-3,21

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 13. Mortalidad por la etiología de la epilepsia III.

Etiología connatal

GRUPO EDAD	OBSERVADOS	PERSONAS-AÑO	TASA POR 1000 (POBLACIÓN REFERENCIA)	ESPERADOS	TME	IC95%
14-24	10	1299,68	0,35	0,46		
25-44	15	1683,40	0,90	1,51		
45-64	10	485,26	4,76	2,31		
>64	2	30,73	41,56	1,28		
TOTAL	37			5,56	6,65	4,69-9,17

Etiología vascular

GRUPO EDAD	OBSERVADOS	PERSONAS-AÑO	TASA POR 1000 (POBLACIÓN REFERENCIA)	ESPERADOS	TME	IC95%
14-24	0	102,53	0,35	0,04		
25-44	4	200,76	0,90	0,18		
45-64	4	417,99	4,76	1,99		
>64	21	393,60	41,56	16,36		
TOTAL	29			18,57	1,56	1,05-2,24

Etiología traumática

GRUPO EDAD	OBSERVADOS	PERSONAS-AÑO	TASA POR 1000 (POBLACIÓN REFERENCIA)	ESPERADOS	TME	IC95%
14-24	0	85,42	0,35	0,03		
25-44	6	680,08	0,90	0,61		
45-64	5	253,77	4,76	1,21		
>64	4	70,94	41,56	2,95		
TOTAL	15			4,80	3,13	1,75-5,16

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 14. Mortalidad por la etiología de la epilepsia IV.

Etiología tóxico-metabólica

GRUPO EDAD	OBSERVADOS	PERSONAS-AÑO	TASA POR 1000 (POBLACIÓN REFERENCIA)	ESPERADOS	TME	IC95%
14-24	0	35,80	0,35	0,01		
25-44	1	129,60	0,90	0,12		
45-64	3	159,08	4,76	0,76		
>64	3	22,74	41,56	0,95		
TOTAL	7			1,83	3,82	1,53-7,87

Etiología infecciosa

GRUPO EDAD	OBSERVADOS	PERSONAS-AÑO	TASA POR 1000 (POBLACIÓN REFERENCIA)	ESPERADOS	TME	IC95%
14-24	0	90,35	0,35	0,03		
25-44	1	226,65	0,90	0,20		
45-64	1	157,47	4,76	0,75		
>64	2	32,68	41,56	1,36		
TOTAL	4			2,34	1,70	0,46-4,37

Hemos calculado la letalidad para cada etiología de la epilepsia, de modo que la mayor corresponde a la epilepsia sintomática progresiva (34%), como era previsible, seguida de la sintomática remota (8,6%). La criptogénica tiene una letalidad del 4,8% y la idiopática de sólo el 2,0% (tabla 15).

Tabla 15. Letalidad según la etiología de la epilepsia.

	COHORTE SUPERVIVIENTE		COHORTE FALLECIDOS		COHORTE TOTAL	
	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%
Idiopática	492	98,0	10	2	502	100
Criptogénica	621	95,2	31	4,8	652	100
Sintomática remota	1.013	91,4	95	8,6	1.108	100
Sintomática progresiva	31	66	16	34	47	100
Total	2.157	93,4	152	6,6	2.309	100

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

6. MORTALIDAD SEGÚN LA CAUSA ESPECÍFICA DE LA MUERTE.

En relación con la causa del fallecimiento, se produjeron 131 muertes por causas no atribuibles directamente a la epilepsia, lo que supone el 86,2% de todas las muertes.
No obstante, si las muertes por accidente las consideramos en su conjunto relacionadas con la epilepsia, como han hecho la mayoría de los investigadores que han estudiado el tema, las muertes no atribuibles a la epilepsia serían 127, que corresponde al 83,6% del total de muertes.

Las muertes directamente atribuibles a la epilepsia fueron inicialmente 15, lo que supone el 9,9% de todas las muertes. De éstas, 7 fueron muertes súbitas en epilepsia (4,6%), 3 status epilépticos (2%), 2 suicidios (1,3%) y 3 accidentes relacionados claramente con crisis epilépticas (2%).
Sin embargo, si consideramos toda las muertes por accidente en los pacientes epilépticos como muertes provocadas por la epilepsia, como hemos comentado, los accidentes ascienden a 7, lo que supone el 4,6% de todas las muertes. La cifra total de muerte por epilepsia pasa a ser de 19 casos, por lo que el porcentaje de muerte por epilepsia sería el 12,5%.

Para poder realizar las comparaciones oportunas con otros estudios consideraremos 127 muertes no relacionadas con la epilepsia y 19 muertes directamente atribuibles a epilepsia como las cifras definitivas (tabla 8)

Encontramos que en 38 casos (25% del total), la causa de la muerte estaba relacionada de algún modo con la causa de la epilepsia (tumores cerebrales, infecciones respiratorias en adolescentes o jóvenes con parálisis cerebral, enfermedad cerebrovascular en pacientes con epilepsia de origen vascular, cirrosis en enfermos con epilepsia de causa tóxico-alcohólica…).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

6.1. Mortalidad por causas no atribuibles directamente a la epilepsia.

Como hemos explicado, consideraremos la cifra final de 127 muertes como no relacionadas con la epilepsia, lo que supone el 83,6% de todas las muertes.

Las causas de muerte que consideramos finalmente para analizar fueron 4: tumoral, respiratoria, cardiaca y cerebrovascular. No ampliamos el análisis a otras causas dado el reducido número de pacientes incluido en los subgrupos (causas infecciosas, tóxico-metabólicas…), lo que hacía no valorables los resultados.

La causas tumorales y las respiratorias son las más frecuentes, siendo las responsables de casi la mitad de las muertes no atribuibles directamente a la epilepsia. Las causas cardiacas son las causantes del 11,2% de todas las muertes, seguidas de las cerebrovasculares en un 7,9% (tabla 8).

Encontramos unas TME elevadas por las causas respiratorias (TME 4,93; IC 95% 3,35-7,00), con clara significación estadística (tabla 16).
Nuestro estudio también muestra un incremento de mortalidad por los tumores (TME 1,85; IC 95% 1,30-2,56). Dicho incremento se mantiene aunque de modo más discreto cuando se excluyen los tumores del SNC, con una TME de 1,59 (IC 95% 1,08-2,26), como se recoge en la tabla 17.
La mortalidad por enfermedades cerebrovasculares también está aumentada, alcanzando casi la significación estadística, aunque no ha llegado a ser concluyente (TME 1,86; IC 95% 0,96-3,25).
No encontramos un exceso de mortalidad por causa cardiaca (TME 1,09; IC 95% 0,64-1,75).

No pudimos establecer más comparaciones por sexo o diagnóstico en subgrupos más específicos por el reducido número de pacientes.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 16. Mortalidad según la causa específica de muerte I.

Mortalidad por causa respiratoria

GRUPO EDAD	OBSERVADOS	PERSONAS-AÑO	TASA POR 1000 (POBLACIÓN REFERENCIA)	ESPERADOS	TME	IC 95%
14-24	12	6.216,89	0,01	0,05		
25-44	5	4.921,35	0,03	0,15		
45-64	4	3.588,07	0,23	0,84		
>64	10	1.138,82	4,60	5,24		
TOTAL	31			6,28	4,93	3,35-7,00

Mortalidad por causa cardiaca

GRUPO EDAD	OBSERVADOS	PERSONAS-AÑO	TASA POR 1000 (POBLACIÓN REFERENCIA)	ESPERADOS	TME	IC95%
14-24	0	6.216,89	0,02	0,10		
25-44	2	4.921,35	0,11	0,52		
45-64	6	3.588,07	0,84	3,04		
>64	9	1.138,82	10,47	11,93		
TOTAL	17			15,58	1,09	0,64-1,75

Mortalidad por causa cerebrovascular

GRUPO EDAD	OBSERVADOS	PERSONAS-AÑO	TASA POR 1000 (POBLACIÓN REFERENCIA)	ESPERADOS	TME	IC 95%
14-24	0	6.216,89	0,00	0,03		
25-44	1	4.921,35	0,03	0,14		
45-64	4	3.588,07	0,24	0,86		
>64	7	1.138,82	4,77	5,43		
TOTAL	12			6,45	1,86	0,96-3,25

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 17. Mortalidad según la causa específica de muerte II.

Mortalidad por causa tumoral (incluidos tumores del SNC)

GRUPO EDAD	OBSERVADOS	PERSONAS-AÑO	TASA POR 1000 (POBLACIÓN REFERENCIA)	ESPERADOS	TME	IC 95%
14-24	2	6.216,89	0,06	0,35		
25-44	8	4.921,35	0,28	1,37		
45-64	16	3.588,07	2,11	7,56		
>64	11	1.138,82	9,37	10,67		
TOTAL	37			19,96	1,85	1,30-2,56

Mortalidad por causa tumoral (excluidos los tumores del SNC)

GRUPO EDAD	OBSERVADOS	PERSONAS-AÑO	TASA POR 1000 (POBLACIÓN REFERENCIA)	ESPERADOS	TME	IC 95%
14-24	2	6.216,89	0,05	0,32		
25-44	5	4.921,35	0,26	1,29		
45-64	16	3.588,07	2,04	7,33		
>64	8	1.138,82	9,23	10,51		
TOTAL	31			19,44	1,59	1,08-2,26

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 18. Mortalidad según la causa específica de muerte III.

Mortalidad por causas externas

GRUPO EDAD	OBSERVADOS	PERSONAS-AÑO	TASA POR 1000 (POBLACIÓN REFERENCIA)	ESPERADOS	TME	IC95%
14-24	2	6.216,89	0,24	1,45		
25-44	3	4.921,35	0,32	1,58		
45-64	4	3.588,07	0,38	1,35		
>64	0	1.138,82	0,82	0,94		
TOTAL	9			5,36	1,68	0,77-3,19

Mortalidad por suicidio

GRUPO EDAD	OBSERVADOS	PERSONAS-AÑO	TASA POR 1000 (POBLACIÓN REFERENCIA)	ESPERADOS	TME	IC95%
14-24	1	6.216,89	0,06	0,35		
25-44	0	4.921,35	0,11	0,52		
45-64	1	3.588,07	0,15	0,54		
>64	0	1.138,82	0,22	0,25		
TOTAL	2			1,67	1,20	0,13-4,33

Mortalidad por accidente

GRUPO EDAD	OBSERVADOS	PERSONAS-AÑO	TASA POR 1000 (POBLACIÓN REFERENCIA)	ESPERADOS	TME	IC95%
14-24	1	6.216,89	0,18	1,13	0,88	
25-44	3	4.921,35	0,22	1,06	2,83	
45-64	3	3.588,07	0,22	0,80	3,73	
>64	0	1.138,82	0,60	0,68	0	
TOTAL	7			3,68	1,90	0,76-3,92

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

6.2. Mortalidad por causas atribuibles directamente a la epilepsia.

En nuestra serie encontramos:

- 7 casos de muerte súbita o relacionados con ella.
- 3 casos de status epiléptico.
- 2 casos de suicidio.
- 3 casos de accidente claramente relacionados con una crisis, a los que añadimos 4 casos que no muestran dicha evidencia, pero tampoco se puede asegurar que no guarden relación; por tanto, 7 casos de accidente como cifra definitiva.
- 0 casos de muerte relacionada con el tratamiento.

Por tanto, hay 19 casos de muerte atribuible directamente a la epilepsia, lo que supone el 12,5% de todas las muertes. Si consideramos conjuntamente las muertes por SE y MS, como hacen algunos investigadores, contabilizan 10 muertes en la serie, correspondiendo el 4,6% a la MS y el 2% al SE, que es el 6,6% del total. De modo similar, en algunos estudios se contempla conjuntamente la muerte por accidentes y suicidio como “causas externas”, siguiendo a la CIE-10. En nuestro estudio son 9 fallecimientos, con una mortalidad proporcional de 4,6% para los accidentes y 1,3% para el suicidio, que suponen el 5,9% de todas las muertes (tablas 8 y 18).

6.2.1. Muerte súbita en epilepsia.

Encontramos 7 muertes relacionadas con la muerte súbita: 5 MS definidas, 1 casi-MS probable, 1 MS posible.
Suponen el 4,6% de todas las muertes.
Corresponde a una incidencia de 0,44 por 1.000 personas-año

Se trataba de 4 varones y 3 mujeres (tabla 19).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

La edad media en el momento de la muerte fue 35,7 años (con un rango entre 17-66 años).

La edad de inicio de la epilepsia fue: 5 casos en la infancia, 1 en la adolescencia y 1 adulto (29 años).

En cuanto a la etiología de la epilepsia encontramos: 3 sintomáticas remotas (2 connatales, 1 infecciosa) y 4 criptogénicas; no hubo ningún caso de epilepsia idiopática.

Respecto al tipo de crisis, en 4 casos fueron generalizadas y en 3 focales con desconexión del medio (1 caso con generalización secundaria).

En relación con la frecuencia de las crisis, un paciente sufría crisis diarias, otro mensuales, dos tenían más de 3 crisis al año y otros dos de 1 a 3 al año; sólo uno no tuvo crisis el último año. Un paciente tenía historia de pseudocrisis y 2 de status epiléptico.

Por lo que se refiere al número de fármacos que tomaban, 1 estaba en triterapia, 3 en biterapia y 3 en monoterapia. En los tratamientos predominaban los fármacos más antiguos (PHT 2; PB 2; VPA 2). De los 7 pacientes, 2 eran incumplidores del tratamiento y se automedicaban y uno consumía alcohol y drogas.

Otros datos relevantes eran la presencia de déficit cognitivo o motor en 2 pacientes y de trastornos psiquiátricos en 3, tipo ansiedad-depresión y distimia.

De los 5 pacientes diagnosticados de MS definida, se hace referencia en las autopsias a la epilepsia o a una crisis epiléptica como causa de la muerte en 3 casos; en los otros 2 sólo se menciona como antecedente. En el caso del paciente fallecido por casi-MS probable tanto el certificado de defunción como el informe de mortalidad hospitalario establecen como causa inmediata de la muerte la parada cardiorrespiratoria extrahospitalaria y como causa fundamental, el fallo multiorgánico. En el paciente fallecido por posible MS, el certificado de defunción registra la parada cardiorrespiratoria como causa inmediata y la epilepsia como causa fundamental. Además se identificaron 2 casos que podrían

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

haberse diagnosticado como MS definida plus; en uno figura la epilepsia como antecedente y en el otro no se menciona.

En los informes de la Consulta de Epilepsia no figuraba expresamente si se había informado a los pacientes o sus familiares de la posibilidad de una MS.

Tabla 19. Muertes súbitas en epilepsia en nuestra cohorte.

Número de pacientes		7
Tipo de muerte súbita	Definida	5
	Casi-MS probable	1
	Posible	1
Sexo	Varón	4
	Mujer	3
Edad media fallecimiento (años)		35,7 (17-66)
Inicio epilepsia	Infancia (0-11 años)	5
	Adolescencia (12-21 años)	1
	Adulto (22-64 años)	1
Tipo epilepsia	Generalizada	4
	Focal	3
Etiología de la epilepsia	Criptogénica	4
	Sintomática remota connatal	2
	Sintomática remota infecciosa	1
Frecuencia de las crisis	Diarias	1
	Mensuales	1
	Más de 3 al año	2
	De 1 a 3 al año	2
	Menos de 1 al año	1
Número fármacos	Monoterapia	3
	Biterapia	3
	Triterapia	1
Fármacos usados	VPA	2
	PHT	2
	LTG	2
	PB	2
	CBZ	1
	CLB	1
	OXC	1
	TPM	1

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

6.2.2. Status epiléptico.

Fallecieron 3 pacientes por status epiléptico convulsivo. Supone el 2% de todas las muertes. Corresponde a una incidencia de 20:100.000.

Se trataba de 2 varones, de 78 y 24 años de edad, y 1 mujer, de 21 años (tabla 20).
La edad de inicio de la epilepsia fue 1 en la senectud, 1 en la infancia y 1 en la adolescencia.
Respecto a la etiología de la enfermedad, las 3 fueron sintomáticas: 1 vascular, 1 tras tratamiento quirúrgico y radioterapia por tumor y 1 progresiva por una enfermedad mitocondrial.
La crisis eran focales motoras en 2 casos, con generalización secundaria, y en el tercero eran polimorfas (focales, mioclónicas y generalizadas tónico-clónicas).
Los tres pacientes sufrían crisis, uno con frecuencia mensual, otro semanal y otro diaria.
En cuanto al tratamiento, 1 estaba en monoterapia (OXC), 1 en triterapia (TPM, CLB, LEV) y 1 en tetraterapia (diversas combinaciones).
Los 3 pacientes sufrían un déficit motor por la enfermedad que causaba también la epilepsia y en los 2 más jóvenes, un déficit cognitivo, que en el caso de la mujer afecta de enfermedad mitocondrial era muy severo.
El varón de más edad presentaba varios factores de riesgo vascular y una neumopatía.

En uno de los casos se registraba el SE como causa inmediata en el informe de mortalidad hospitalario; en los otros 2 figura la epilepsia como antecedente en los certificados de defunción e informes de mortalidad hospitalarios pero no se atribuyó la muerte al SE.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 20. Muertes por status epiléptico en nuestra cohorte.

Número de pacientes		3
Sexo	Varón	2
	Mujer	1
Edad media fallecimiento (años)		41 (21, 24, 78)
Inicio epilepsia	Infancia (0-11 años)	1
	Adolescencia (12-21 años)	1
	Senectud (mayor 64 años)	1
Tipo epilepsia	Generalizadas	3
	Focal	3
Etiología de la epilepsia	Sintomática remota vascular	1
	Sintomática remota postumoral/postquirúrgica	1
	Sintomática progresiva	1
Frecuencia de las crisis	Diarias	1
	Semanal	1
	Mensual	1
Número fármacos	Monoterapia	1
	Triterapia	1
	Tetraterapia	1
Fármacos usados	LEV	2
	CLB	2
	PHT	1
	OXC	1
	TPM	1
	CBZ	1

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

6.2.3. Suicidio.

Se produjeron 2 exitus por suicidio. Suponen el 1,3% de todas las muertes. La TME fue del 1,20 (IC 95% 0,13-4,33).

Se trataba de 2 varones, de 29 y 67 años.
La edad de inicio de la epilepsia fue la infancia en el más joven y la adolescencia en el mayor.
La etiología de la epilepsia fue sintomática remota connatal en el primero e idiopática en el segundo.
En un caso las crisis eran focales (de inicio frontal o temporal) con generalización secundaria y en el otro eran primariamente generalizadas. Ambos pacientes continuaban con crisis, de modo que en el paciente más joven la epilepsia era claramente refractaria, mientras que en el de mayor edad eran más esporádicas (1-3 al año).
El varón de menor edad tomaba 3 antiepilépticos (TPM, OXC, CLB) y el mayor estaba en monoterapia (VPA).
Sólo tenía antecedentes psiquiátricos documentados el hombre de 67 años, que sufría una esquizofrenia paranoide desde la adolescencia y realizaba tratamiento neuroléptico con seguimiento reglado por Psiquiatría; no experimentaba fenómeno de normalización forzada; se ahorcó en su domicilio. El otro paciente sufría parálisis cerebral distónico-espástica y falleció por precipitación voluntaria desde la terraza de su casa.
En ambos casos figuraba la epilepsia como antecedente en las autopsias.

6.2.4. Accidentes.

Se produjeron 7 muertes por accidente. Corresponden al 4,6% de todas las muertes. La TME es del 1,90 (IC 95% 0,76-3,92).
Si consideramos conjuntamente las muertes por suicidio y accidente, suponen el 5,9%, con una TME de 1,68 (IC 95% 0,77-3,19).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Se trataba de 5 varones y 2 mujeres, entre 32 y 65 años (tabla 21).
La edad de inicio de la epilepsia fue en la infancia en 2 casos, en la juventud en otros 2 y en la edad adulta en 3 pacientes.
La etiología de la epilepsia fue sintomática remota en 6 pacientes, en uno fue criptogénica; no hubo ningún caso de epilepsia idiopática.
Las crisis eran focales con desconexión del medio en todos los pacientes, aunque en 2 casos se generalizaban secundariamente.
Todos los pacientes continuaban con crisis, aunque con distinta frecuencia.
En cuanto al tratamiento, 2 estaban en monoterapia, 4 en biterapia y 1 en triterapia.
Por lo que respecta a la comorbilidad, 3 sufrían algún déficit cognitivo o neurológico, 2 tomaban esporádicamente drogas y otro alcohol; en 2 pacientes había antecedentes psiquiátricos.
Fallecieron por aspiración significativa durante las crisis (2 pacientes), por traumatismo craneoencefálico durante una crisis (1), por atropello (1), por accidente de moto (1), por precipitación trabajando en altura (1) y por caída accidental con traumatismo craneoencefálico (1).

De las 7 muertes por accidente, se realizó autopsia en 5; en 3 de ellas figuraba la epilepsia como antecedente y en los otros 2 no se mencionaba. De los 2 casos restantes, en uno figuraba la epilepsia como la causa fundamental en el certificado de defunción y en el informe de mortalidad hospitalario; en el otro figuraba la epilepsia como un antecedente en el informe de mortalidad pero no constaba en el certificado de defunción.

En el último informe de Consulta de Epilepsia de los pacientes fallecidos por accidente de moto y precipitación no constaba expresamente si se habían dado recomendaciones sobre la legislación vigente en cuanto a normas de conducción de vehículos o prevención de riesgos laborales.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 21. Muertes por accidentes en nuestra cohorte.

Número de pacientes			7
Sexo	Varón		5
	Mujer		2
Edad media fallecimiento (años)			48,3 (32-65)
Inicio epilepsia	Infancia (0-11 años)		2
	Adolescencia (12-21 años)		2
	Adulto (22-64 años)		3
Tipo epilepsia	Generalizada		2
	Focal		7
Etiología de la epilepsia	Criptogénica		1
	Sintomática remota	Connatal	3
		Vascular	1
		Traumática	1
		Postumoral/postquirúrgica	1
Frecuencia de las crisis	Semanales		2
	Mensuales		3
	1 a 3 al año		1
	Más de 3 al año		1
Número fármacos	Monoterapia		2
	Biterapia		4
	Triterapia		1
Fármacos usados	LEV		4
	PHT		2
	CBZ		1
	CLB		1
	CLN		1
	OXC		1
	TPM		1
	LTG		1
	VPA		1

6.2.5. Muertes relacionadas con el tratamiento.

No encontramos ningún caso de fallecimiento por toxicidad directa por los fármacos o en relación con cirugía de la epilepsia.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Publicaciones y Divulgación Científica

DISCUSIÓN

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Publicaciones y Divulgación Científica

Hemos realizado el presente estudio analizando la mortalidad en los pacientes epilépticos atendidos en la Consulta de Epilepsia del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, única consulta pública de referencia para el área oeste de Málaga, de más de 470.000 habitantes, en el período comprendido entre el 1 de enero de 2000 y el 30 de junio de 2013. El número total de pacientes estudiados asciende a 2.309, con un tiempo máximo de seguimiento de 13,5 años (tiempo medio de 6,9 años) y un total de 15.865 personas-año en seguimiento.

Dado que nuestro Servicio de Neurología presta atención neurológica a un área amplia de Málaga, sin selección de pacientes por la gravedad de la enfermedad, creemos que la población epiléptica a la que se atiende es **representativa** del total de la población epiléptica de nuestra zona. Es razonable pensar que parte de los pacientes con formas más benignas de la enfermedad posiblemente frecuentarán poco las consultas de Neurología, y más concretamente la de Epilepsia, lo cual puede suponer un cierto sesgo hacia la valoración de los pacientes más afectados por la enfermedad. Sin embargo, la organización de la asistencia sanitaria en nuestra área nunca ha establecido un protocolo de selección de pacientes más graves para valoración especializada. Esto, unido a una práctica médica habitual en nuestro medio según la cual los pacientes epilépticos son sistemáticamente remitidos al neurólogo, hace que finalmente todos ellos sean valorados en la Consulta de Epilepsia. Por tanto, la tipología de pacientes epilépticos a la que atendemos en nuestra consulta se aproxima en muchos aspectos a la de los pacientes epilépticos de la población general, más que a la de una consulta de epilepsia de difícil control. De ahí que en algún momento hayamos calificado a nuestro estudio como “semipoblacional”.

Hemos comentado al describir los pacientes y el método del presente estudio que la Consulta de Epilepsia de nuestro hospital presta una atención que está situada entre el **1º y 2º niveles asistenciales**, esto es, el de una consulta

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

específica y el de una unidad médica de epilepsia, dados los medios humanos y materiales, así como las características de equipamiento diagnóstico y terapéutico que reúne. Por tanto, toda la información que obtengamos de este trabajo la consideramos válida para conocer la mortalidad de los pacientes epilépticos atendidos en este nivel asistencial.

El número de pacientes registrados en nuestra consulta durante el periodo de estudio es considerable, con una cifra final de 2.309 y un tiempo medio de seguimiento significativo, de 6.9 años. Más interesante es el número de personas-año en seguimiento, como suma de los tiempos que los individuos en observación han estado sometidos al riesgo de fallecer. En nuestro estudio asciende a 15.865 personas-año. Si consideramos los estudios realizados en poblaciones generales y seleccionadas, vemos que alcanzamos unas **cifras medias tanto en número de pacientes como de personas-año en seguimiento** (tablas 1 y 2). En los estudios basados en la población general, el número de personas-año en seguimiento oscila entre las 804 del estudio francés de Loiseau hasta las 19.144 de la valoración final del NGPSE; el estudio finlandés de Nevalainen supera estas cifras ampliamente con 137.610 personas-año en seguimiento. De los 10 estudios que aportan este dato, sólo 3 incluyen más de 10.000 personas-año. En los estudios basados en poblaciones seleccionadas, las cifras van de 1.137 personas-año en seguimiento en el estudio de Carpio a 53.520 en el estudio de Nilsson. Todos los trabajos analizados aportan esta información, de modo que 6 de los 10 estudian más de 15.000 personas-año.

También debemos reseñar que en nuestra investigación sólo **perdimos el seguimiento** definitivamente a 35 pacientes del total de la muestra (1,94%), lo que consideramos **un porcentaje realmente bajo**. Dado que la mayoría de las pérdidas de seguimiento se debieron a problemas administrativos más que médicos, como detallamos en el apartado “Pacientes y método”, pensamos que el sesgo que puede introducirse por este concepto es pequeño.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Por todo ello, consideramos que nuestro estudio tiene un **peso significativo** para poder extraer conclusiones sólidas.

1. MORTALIDAD GLOBAL.

En nuestro estudio hemos encontrado que la mortalidad están aumentada entre los pacientes diagnosticados de epilepsia en nuestra consulta hospitalaria especializada, en el periodo comprendido entre el 1 de enero del año 2000 y el 30 de junio de 2013. La TME global es de 2,11 (IC 95% 1,79-2,47), esto es, se produjeron más del doble de las muertes esperadas (tabla 9).

El aumento de la tasa de mortalidad hallado en nuestro estudio es comparable al encontrado en otros estudios realizados en países desarrollados, que es de 2 a 3 veces mayor que el de la población general.

A pesar de las grandes diferencias en la metodología utilizada en los diversos trabajos, ya comentadas en la introducción, todos establecen de forma consistente un incremento en la mortalidad global en los pacientes con epilepsia.

Incluso entre los mejores estudios posibles, es decir, aquellos realizados bajo condiciones óptimas y usando los métodos más favorables (estudios basados en la población general, de casos incidentes y con periodos largos de seguimiento, en países desarrollados), existe una variabilidad en las TME, que van desde 1,6 a 2,5 (tabla 1). Si se considera estudios con otros diseños, como lo realizados de forma retrospectiva, sobre cohortes prevalentes y también en países en vías de desarrollo, la horquilla se abre hasta una TME de 3,9. Sólo el estudio francés de Loiseau arroja una TME más elevada de entre todos los estudios poblacionales de países desarrollados, que alcanza el 4,1, aun después de haber excluido las crisis provocadas y las causas progresivas de epilepsia.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

En estudios realizados entre poblaciones seleccionadas, como los llevamos a cabo en unidades de epilepsia, centros hospitalarios o residencias para pacientes epilépticos, la variabilidad es aún mayor, oscilando las TME entre 1,4 y 6,3 (tabla 2), en función de los criterios de selección de la población en estudio, de la mayor o menor severidad de la epilepsia, del número de pacientes incluidos en el estudio y su tiempo de seguimiento, y del grado de desarrollo del medio en que se realiza el estudio.

Dado el diseño de nuestro estudio, realizado en una consulta especializada hospitalaria que atiende a un área extensa de salud, sobre una población epiléptica incidente y prevalente, en un país desarrollado, consideramos que los estudios que guardan mayores similitudes con el nuestro son el realizado en Escocia (Mohanraj 2006) y sobre todo el realizado en Austria (Trinka 2013), que encontraron unas TME globales de 2,1 y 2,2, respectivamente, para sus grupos de epilepsia crónica prevalente y, por tanto, en estrecha relación con nuestra TME. Dentro de los estudios realizados en poblaciones seleccionadas, se incluyen entre los que dan unas TME más bajas. En ambos casos, los centros en los que se realizaron los estudios eran de referencia para la población de su área de influencia, especialmente en el caso del estudio austriaco, de modo semejante al nuestro, si bien los pacientes podrían ser atendidos en otros niveles asistenciales, especialmente los pacientes menos afectados. Concretamente en nuestro centro, como hemos comentado, no existe selección para la valoración de los pacientes en nuestra consulta en función de la gravedad de la epilepsia, por lo que recogemos todo el espectro de afectación de la enfermedad y no sólo los casos más crónicos y severos. Lógicamente, los pacientes con epilepsia controlada son revisados menos frecuentemente. Nuestra población estudiada se aproximaría a la composición de la población epiléptica general, si bien con una tendencia a acumular los casos de más difícil control. Esto contribuiría a que nuestra TME no sea tan elevada como la de otros estudios de cohortes seleccionadas (White

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

1979, Nilsson 1997, Shackleton 1999). De este modo, si establecemos comparaciones con los estudios poblacionales realizados en países desarrollados, encontramos que nuestra TME se encontraría dentro de la horquilla comprendida entre la TME de 1,6 del estudio islandés y 3,1 del estudio estonio, junto con el resto de estudios con TME intermedias, que son el estudio americano de Hauser (2,3), el sueco de Lindsten (2,5) y el británico de Neligan (2,2).

Otro factor a tener en consideración es que nuestra cohorte incluye casos prevalentes e incidentes, de modo que un porcentaje significativo de nuestros pacientes serían evaluados después del período de mortalidad incrementada en las cohortes incidentes con epilepsia, como son los cinco primeros años tras el diagnóstico. En cualquier caso, estarían excluidos gran parte de los tumores cerebrales primarios en esta valoración de casos incidentes. Como ya explicamos al exponer la metodología de nuestro trabajo, en nuestro hospital no disponemos de servicio de Neurocirugía, por lo que los pacientes con epilepsia originada por tumores del SNC no serían atendidos en su gran mayoría en nuestra Consulta de Epilepsia sino en otro centro y, por tanto, no contribuirían al exceso de mortalidad en nuestra serie, salvo en una pequeña proporción.

2. MORTALIDAD POR EDAD.

Por lo que respecta a la mortalidad en función de la edad, encontramos un aumento en las TME de nuestros pacientes epilépticos comparada con la población malagueña de referencia a todas las edades, aunque en diferente cuantía (tabla 9). El mayor incremento de mortalidad lo encontramos en los pacientes más jóvenes, por debajo de los 45 años, correspondiendo al grupo de edad comprendido entre los 14 y 24 años la mayor TME, que es de 9,91, seguido del segmento entre 25 y 44 años, con una TME de 6,34. El aumento de

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

mortalidad es mínimo para los mayores de 64 años, con una TME de 1,20 que no llega a ser concluyente.

Este hallazgo se encuentra de forma similar en todos los estudios, tanto poblacionales como en cohortes seleccionadas, con un incremento de la mortalidad en todos los grupos de edad, siendo mayor en los más jóvenes y disminuyendo en edades más tardías.

En la cohorte con epilepsia crónica del estudio escocés, el exceso de mortalidad más elevado ocurrió también en los pacientes más jóvenes, por debajo de los 30 años, con una TME de 7 por debajo de 21 años y de 6,6 entre 21 y 30 años; no encontraron un aumento de mortalidad en los mayores de 60 años. También en la cohorte total del estudio austriaco se encontró el mayor aumento de mortalidad en los pacientes más jóvenes, por debajo de los 45 años, correspondiendo en este caso la mayor TME al segmento entre 26 y 45 años, con una TME entre 6,8 y 4,5; igualmente la menor TME corresponde a los mayores de 65 años, siendo de 1,8-1,5 según el tiempo de seguimiento. Nilsson, en su gran estudio sueco, encontró una TME de 14,4 para los pacientes entre 15 y 34 años, que iba disminuyendo hasta 2,1 en los mayores de 75 años. El estudio holandés de Shackleton informa de TME elevadas por debajo de los 30 años, de 5,0 entre 10-19 años, con un decremento progresivo, aunque a los 60-69 hallaron un pico de 2,1. En el trabajo realizado por Forsgren y cols. sobre la influencia del retraso mental en la mortalidad de los pacientes epilépticos, también encontró un aumento de la mortalidad muy significativo en los pacientes epilépticos con retraso mental de 0 a 19 años (TME 15,5, IC 95% 10,2-23,6), aún mayor en los que asociaban parálisis cerebral, que persistía hasta los 59 años (Forsgren 1996).

En comparación con los estudios en la población general, encontramos también las mayores TME en edades más tempranas. Zielinski encuentra una TME de 3,5 en menores de 29 años y de 1,5 los mayores de 60 años. En el

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

estudio de Hauser llegan a 8,5 en menores de 24 años y decrece con la edad hasta llegar a una TME de 1,4 en mayores de 75 años. Cockerell define un grupo de edad entre 0 y 49 años, con la mayor TME , que es de 7,6. El estudio chino de Ding fue el que encontró las mayores TME en los pacientes entre 15 y 30 años, que alcanza 40,2 (IC 95% 32,4-52,8) y van decreciendo con la edad, en el estudio a 28 meses, manteniéndose en niveles muy similares en el estudio a 6 años. El trabajo estonio de Rakitin sigue el mismo perfil de mayores TME en varones jóvenes en su grupo de epilepsia crónica, pero las mujeres presentan la mayor TME en edades medias (40-59 años). El estudio de Nevalainen arrojó una HR más elevada para los epilépticos más jóvenes (10-49 años).

Lógicamente, la TME está más aumentada en los más jóvenes, dada la baja mortalidad esperada en este grupo en la población de referencia. Este hecho orienta a que la elevada mortalidad se encuentra relacionada fundamentalmente con la causa de la epilepsia y concretamente con déficits neurológicos en el nacimiento, causantes de epilepsia sintomática remota connatal. Un estudio realizado en la población general en Nueva Escocia con niños que desarrollaron epilepsia entre 1977-1985 encontró que los niños con epilepsia tenían un riesgo de muerte 5 veces mayor que la población general en los primeros 15-20 años tras el diagnóstico si tenían déficit neurológico funcional, pero el riesgo era muy similar al de la población general en el resto (Camfield 2002). Estos hallazgos se encuentran de forma similar en los estudios llevados a cabo entre poblaciones más seleccionadas, como el realizado en un centro de epilepsia infantil en Chile (Devilat 2004), con un número más reducido de pacientes, en el que la gran mayoría de los niños que fallecían eran portadores de daño orgánico cerebral.

Sin embargo, aunque las TME estén más elevadas en los pacientes más jóvenes, contribuyen más a la muerte globalmente considerada los pacientes más mayores, pues fallecen en mayor número.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3. MORTALIDAD POR SEXO.

En cuanto a la mortalidad por sexos, encontramos la mortalidad más elevada en los varones, con una TME de 2,13 (IC 95% 1,73-2,59), frente a una TME de 1,91 (IC 95% 1,42-2,51) en las mujeres (tabla 9).

El hallazgo de una mortalidad más elevada en los hombres que en las mujeres con epilepsia es concordante con muchos de los estudios previos (Zielinski 1974, Hauser 1980, Nilsson 1997, Olafsson 1998, Shackleton 1999, Lindsten 2000, Trinka 2013). El estudio de Mohanraj en Escocia sobre un subgrupo de epilepsia prevalente no encontró diferencias en relación con el sexo en su análisis de regresión de Cox univariante, pero sí en el multivariante, de modo que el sexo femenino unido a padecer una epilepsia idiopática se asociaban con una mayor supervivencia. Sólo encuentran una mayor mortalidad femenina el estudio del Reino Unido (NGPSE) y el de Rakitin sobre una cohorte estonia incidente (no así en su cohorte prevalente). El estudio chino a 6 años de seguimiento (Ding 2013) no encontró diferencias según el sexo, a pesar de que el mismo autor en el estudio que realizó a dos años encontró una mayor mortalidad en las mujeres.

Algunos investigadores han argumentado que el riesgo de mortalidad no dependería del sexo y podría variar entre poblaciones diferentes (Rakitin 2011). Sin embargo, nuestro estudio también encontró una menor supervivencia de los varones. Actualmente, cualquier explicación a este hecho es especulativa, siendo necesarios más estudios que puedan aclararlo.

4. MORTALIDAD POR TIPO DE EPILEPSIA.

En nuestro trabajo hemos encontrando un aumento en la mortalidad por todos los tipos de epilepsia, tanto si se trata de epilepsias con crisis

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

generalizadas sin análisis de los distintos tipos (CGTC, mioclonías o ausencias), con TME 2,49 (IC 95% 1,76-3,41), como si se trata de epilepsias focales, sean o no las crisis secundariamente generalizadas, con TME 1,93 (IC 95% 1,55-2,38) o indeterminadas, con TME 2,29 (IC 95% 1,51-3,33). No hemos evidenciado diferencias notables entre los subgrupos (tabla 10).

Aunque algunos estudios han investigado la influencia del tipo de crisis sobre la mortalidad, los resultados no han sido concluyentes.

Los estudios realizados en poblaciones más seleccionadas comunican también un aumento en la mortalidad para todos los tipos de epilepsia, sea su inicio focal o generalizado. El estudio austriaco de Trinka encontró un incremento en las TME para todas las categorías, muy similar al nuestro, que oscilaba entre 2,1 (IC 95%, 1,9-2,3) y 2.8 (IC 95%, 2,2-3,5) para las crisis focales y 2,2 (IC 95% 1,9-2,5) y 2,8 (IC 95% 1,8-4,1) para las crisis generalizadas. El estudio realizado por Forsgren en Västerbotten sobre mortalidad en la población epiléptica con retraso mental (Forsgren 1996) encontró un incremento en la mortalidad para todos los tipos de epilepsia, especialmente para las crisis generalizadas (TME 8,1; IC 95% 5,7-11,5). El reciente estudio finlandés de Nevalainen en su centro de referencia para pacientes epilépticos también halló un incremento en la mortalidad en las epilepsias focales y primariamente generalizadas, de similar magnitud, expresado en términos de HR (Nevalainen 2012).

Los estudios poblacionales son los que han arrojado unos resultados mas dispares. En el estudio de Rochester (Hauser 1980) se encontró un incremento significativo de la mortalidad por epilepsia con crisis generalizadas tonicoclónicas (TME 3,5) y mioclónicas (TME 4,1), pero no en las epilepsias focales, con o sin generalización secundaria. En el estudio de Suecia (Lindsten 2000) se informó de un incremento de la mortalidad de las epilepsias focales, con TME 2,1; sin embargo, para las crisis generalizadas el aumento sólo era significativo en los varones. En el estudio estonio se encontró un aumento en la mortalidad en el

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

grupo de epilepsia crónica si el paciente sufría crisis tonicoclónicas secundariamente generalizadas, con una TME de 3,4, pero no en las epilepsias focales.

Podría argumentarse que quizás los estudios poblacionales establecen de una forma más inexacta el tipo de epilepsia, dado que el diseño de los estudios no permitiría en muchos casos la tipificación directa por un experto en epilepsia, utilizando el apoyo de todas las técnicas habitualmente disponibles en centros de referencia, por lo que los resultados del análisis de este aspecto de la mortalidad serían menos fiables.

Trinca reflexiona en su estudio austriaco que la valoración de la mortalidad en función del tipo de crisis conlleva un factor importante de confusión, ya que combinarían en el mismo grupo síndromes epilépticos con pronósticos muy diferentes. Sería el caso, por ejemplo, de la epilepsia rolándica, con crisis focales motoras y la epilepsia del lóbulo frontal farmacorresistente; o el del síndrome de Lennox-Gastaut y la epilepsia mioclónica juvenil, ambos con crisis mioclónicas, por tanto, generalizadas. De ahí que probablemente sea más importante conocer el incremento de mortalidad asociado a los síndromes epilépticos específicos, que planteamos como posible línea futura de estudio.

Otro campo de estudio que nos parece especialmente relevante desarrollar es el de la mortalidad en función de la severidad de la epilepsia, medida en términos de frecuencia de las crisis, y no sólo del tipo. Muchos de los estudios realizados hasta ahora han encontrado que el control completo de las crisis se asocia a menor mortalidad. Dispusimos de la información necesaria en cuanto a la frecuencia de las crisis en el grupo de pacientes fallecidos pero, lamentablemente, no en la totalidad de la cohorte en estudio, por lo que no pudimos analizar este factor predictor de mortalidad.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

5. MORTALIDAD POR ETIOLOGÍA DE LA EPILEPSIA.

Como ya comentamos en la introducción de este trabajo, una de las mayores dificultades que nos encontramos para poder establecer comparaciones entre los resultados de los diferentes estudios es debida a la utilización de distintas clasificaciones en la etiología de la epilepsia. Por ello, tendremos que realizar las observaciones oportunas para delimitar los resultados comparables.

Nosotros hemos atendido a las recomendaciones de la ILAE para los estudios epidemiológicos (Commission 1993), como se explicó en la introducción de este estudio. Así, hemos considerado las categorías de epilepsia idiopática (equivalente a genética), criptogénica (equivalente a etiología desconocida) y sintomática (equivalente a estructural/metabólica) y hemos establecido la diferencia entre ambos tipos de epilepsias sintomáticas, progresiva y remota, dado que los mecanismos que subyacen pueden ser diferentes. Así, en las epilepsias sintomática remotas las crisis ocurrirían en relación con anomalías asociadas con un daño existente y "estático", mientras que en las epilepsias sintomáticas progresivas las crisis se producirían en relación con un proceso patológico en evolución, de modo quizás más parecido a lo que ocurre en las crisis sintomáticas agudas. Como es obvio, las causas progresivas de epilepsia conllevan una elevada mortalidad por la naturaleza de la propia enfermedad subyacente, independientemente del curso de la epilepsia.

En nuestro estudio hemos encontrado un exceso de mortalidad en los pacientes afectos de **epilepsias sintomáticas**, de modo similar a todos los estudios realizados a nivel mundial (tabla 12). La TME en los pacientes con epilepsia sintomática progresiva es 6,12 (IC 95%, 3,50-9,94) y en los pacientes con epilepsia sintomática remota es 2,62 (IC 95%, 2,12-3,21). La letalidad de la epilepsia sintomática progresiva fue de 34% y de la sintomática remota fue de 8,3%.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Respecto a los estudios de poblaciones seleccionadas, el trabajo austríaco de Trinka es el único que excluye para su análisis las epilepsias causadas por tumores del SNC y las considera de forma diferenciada de las otras etiologías sintomáticas; el autor especifica que cuando se refiere a epilepsia sintomática está asumiendo el concepto de la ILAE de epilepsia sintomática remota. En este aspecto, sería el trabajo más comparable con el nuestro. También encuentran un aumento muy similar en la mortalidad de los pacientes con epilepsia de esta etiología, con una TME de 2,8 a los 15 años de seguimiento para la cohorte total; este trabajo no analiza la mortalidad del subgrupo de epilepsia sintomática progresiva. El estudio escocés de Mohanraj encontró una disminución muy significativa en la supervivencia de la cohorte con epilepsia crónica de etiología sintomática, pero no especifican si sólo contemplan las causas remotas o están incluidas las causas progresivas. La TME fue de 1,7 (1,3-2,2; $p<0,0001$). Un estudio llevado a cabo en 2 grandes centros norteamericanos con pacientes afectos de epilepsias farmacorresistentes (Callaghan 2014) contempla esta dicotomía entre epilepsia sintomática remota, con TME de 2,5 (IC 95% 1,4-3,8), y progresiva, con TME 42,5 (13,4-87,9).

Los estudios poblacionales también muestran un aumento de la mortalidad en el grupo de epilepsia sintomática, si bien la gran mayoría incluyen en el grupo de epilepsia sintomática remota a las enfermedades progresivas del SNC; probablemente esto influya en que las TME sean algo más elevadas que en los estudios de cohortes más seleccionadas, en general. En el estudio de Rochester la TME es 2,2; en el NGPSE de Cockerell es 4,3 y en el de Lhatoo es 3,7, en el islandés 2,3 y en el sueco de Lindsten es 3,7. En estas tasas no están incluidos los pacientes con déficits congénitos en los estudios de Rochester y NGPSE, pues fueron considerados aparte. El estudio francés de Loiseau y el estonio de Rakitin consideran separadamente la etiología progresiva e incluyen la categoría de etiología criptogénica. Loiseau informó de una TME de 19,8 en pacientes con crisis de causa progresiva y de 6,5 en las de causa remota.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Rakitin sólo hace referencia a la TME de los pacientes crónicos con crisis de causa remota, que está también elevada (TME 2,9). En un estudio prospectivo finlandés de un grupo de niños diagnosticados de epilepsia en 1964 y con seguimiento medio de 40 años se encontró que la epilepsia de causa sintomática remota tenía incrementada la mortalidad comparado con la idiopática y criptogénica (Sillanpaa 2010).

Hemos analizado las TME de los distintos **subgrupos de epilepsia sintomática remota** (estructural/metabólica) de nuestra población, encontrando que la mayor mortalidad va asociada a la **etiología connatal**, con una TME de 6,65 (IC 95% 4,68-9,17). Algunas de las TME más elevadas recogidas en la bibliografía se refieren a pacientes con epilepsia sintomática asociada a déficits neurológicos congénitos, de forma mucho más significativa en los estudios poblacionales, que las tratan como un subgrupo aparte. Estas serían las tasas más comparables con nuestro grupo de epilepsias connatales, aunque no son totalmente superponibles. No todos los pacientes que padecen una epilepsia de causa connatal tienen un déficit neurológico motor o cognitivo significativo asociado; nuestro grupo de epilepsia connatal incluye tanto a los que tiene déficit importante como a los que no lo tienen. El estudio americano de Hauser informó de una TME para este grupo de 11 (6,9-16,4) y el NGPSE británico comunicó tasas aún mucho mayores, entre 25 y 50 (Cockerell 1994; Lhatoo 2000). Todos los pacientes incluidos en estos estudios tenían déficit neurológico congénito; presumiblemente, son enfermos con un estado general afectado, que en muchos casos fallecen precozmente por causas relacionadas con la enfermedad subyacente, causante también de la epilepsia, como ya insistiremos cuando más adelante analicemos las causas de muerte de los epilépticos.

Un estudio prospectivo reciente basado en la comunidad que combinó cuatro cohortes pediátricas de pacientes epilépticos de nuevo diagnóstico encontró que la mortalidad era significativamente más alta entre los niños con epilepsias complicadas, que asociaban discapacidad neurológica (Berg 2013).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Sin embargo, el estudio austríaco de Trinka encontró un aumento en las TME tanto en los pacientes con estado neurológico normal como anormal, en su grupo global y en la cohorte incidente, sin diferencias significativas. No obstante, este investigador no especifica sin los pacientes con estado neurológico anormal corresponden a pacientes con epilepsia exclusivamente de etiología connatal o también por otras causas.

Ampliamos nuestro análisis al resto de causas estructurales y metabólicas (tablas 13 y 14), encontrando un aumento significativo de la mortalidad entre los pacientes con epilepsias de causa **tóxico-metabólica**, con una TME de 3,82 (IC 95%, 1,53-7,87), representado especialmente por la etiología alcohólica remota (se excluyen crisis sintomáticas agudas por intoxicación o privación). De forma muy similar, las epilepsias de **origen traumático** arrojan una TME de 3,13 (IC 95%, 1,75-5,16). Las TME de causa vascular, y menos la infecciosa, están elevadas, pero esta última de forma no concluyente.

En nuestra revisión bibliográfica sólo hemos encontrado recogido en otro trabajo un estudio desglosado de la mortalidad para ciertos subtipos de etiología sintomática, de modo que Nevalainen y cols., en su estudio realizado en su clínica neurológica universitaria finlandesa de tercer nivel asistencial, informa de un HR elevado para causas traumáticas, aneurismas cerebrales, hemorragias intracraneales o neoplasias, y menos para las causas infecciosas.

Como ha quedado claro de forma consistente y uniforme a través de todos los estudios, incluido el nuestro, la etiología sintomática de la epilepsia es un factor que condiciona de forma decisiva la mortalidad de los pacientes epilépticos. No obstante, hay variaciones respecto a la cuantía del incremento de mortalidad, debido sobre todo a las subetiologías incluidas o no en el análisis. Este es un punto de partida para llevar a cabo estudios, a nuestro modo de ver aún más interesantes, en los que se valoren pacientes con la misma enfermedad subyacente, susceptible de provocar epilepsia, pero con unos pacientes afectos

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

de crisis y otros no, para dilucidar así en qué medida contribuye la epilepsia al pronóstico de muerte y en qué medida se debe únicamente a la enfermedad que la causa.

Se han realizado algunos intentos en este sentido, aunque escasos, como el trabajo realizado en una población sueca, de todas las edades, con retraso mental de cualquier grado, con o sin epilepsia, con parálisis cerebral asociada o no (Forsgren 1990, Forsgren 1996). Este estudio encontró que los pacientes que sólo sufrían retraso mental tenían una mortalidad aumentada respecto a la población general (TME 1,6, IC 95% 1,3-2,0), pero los que además eran epilépticos, tenían un mayor incremento de la mortalidad, con una TME de 5 (IC 95% 3,3-7,5); para aquellos pacientes que además asociaban parálisis cerebral la TME era de 5,8 (IC 95% 3,4-9,7). Estos resultados apuntan a la epilepsia como responsable de al menos parte del aumento de mortalidad. Los autores concluyen que, aunque las disfunciones motoras y cognitivas severas condicionen de forma decisiva el pronóstico de las personas epilépticas que las sufren, las crisis son eventos modificables y un tratamiento decidido que consiga reducir su número puede cambiar potencialmente el curso de la enfermedad de estos pacientes.

El estudio más reciente realizado sobre la población discapacitada de Leicester en el Reino Unido encontró igualmente que los pacientes con retraso mental tenían un aumento de la mortalidad respecto a la población general con TME en los varones de 2,2 y en las mujeres de 2,8. Si además padecían epilepsia, la TME aumentaba a 3,2 en los varones y 5,6 en las mujeres (Kiani 2014).

Nos queda aun por analizar la mortalidad en las **epilepsias de etiología no sintomática**. El presente estudio encontró un incremento no concluyente de la mortalidad en los grupos de epilepsia idiopática y criptogénica, con unas TME

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

de 1,34 (IC 95%, 0,64-2,47) y 1,20 (IC 95%, 0,82-1,70), correspondiendo la mayor incertidumbre para el grupo de epilepsia idiopática (tabla 11).

Entre los estudios de poblaciones seleccionadas, Trinka encontró un exceso de mortalidad en la cohorte total en el grupo de epilepsia criptogénica, con una TME entre 1,6 y 2,2. En el grupo de epilepsia idiopática el incremento en la TME no fue concluyente hasta pasados 10 años del diagnóstico de la epilepsia; estos hallazgos se repetían en la cohorte incidente; los autores especulan que esto podría deberse a una mayor proporción de pacientes más refractarios al tratamiento o a la recurrencia de crisis en adultos mayores después de un intervalo prolongado libre de crisis. El estudio de Mohanraj sobre su cohorte prevalente mostraron una disminución significativa de la supervivencia para los pacientes con epilepsia criptogénica, con una TME de 2,3 (1,9-2,7, $p<0.0001$) y para un subgrupo que informan de epilepsia no clasificada, con una TME de 2,2 (IC 95% 1,9-2,6), pero no para los pacientes con epilepsia generalizada idiopática, que tenían una TME de 1,2 (0,2-3,8)

La mayoría de los estudios poblacionales tampoco encontraron un incremento en la mortalidad en los pacientes con epilepsia idiopática o criptogénica (Cockerell 1994, Olafsson 1998, Loiseau 1999, Lindsten 2000, Lhatoo 2001). El estudio americano sí lo encontró (Hauser 1980), con una TME 1,8 (IC 95% 1,4-2,3). El estudio británico no encontró tampoco un aumento en la mortalidad de estos pacientes en los informes de Cockerell de 1994 y Lhatoo 2001; pero en el análisis realizado por Neligan en 2011 de su mismo grupo a los 10 años de seguimiento halló un incremento significativo en la mortalidad de los pacientes con epilepsia idiopática/criptogénica.

En la mayoría de estos estudios comunitarios no se distingue entre epilepsias idiopáticas y criptogénicas. Sólo lo hace el estudio francés (Loiseau 1999), que no encontró aumento de la TME. El NGPSE a 22 años (Neligan, 2011a) se planteó recalificar las epilepsias atendiendo a los criterios de la ILAE,

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

pero finalmente consideraron que no sería posible realizarlo en todos los casos y únicamente introducirían mayor confusión. Por eso decidimos hacer un subgrupo en nuestro estudio en el que consideramos conjuntamente las epilepsias idiopáticas y criptogénicas, para hacer comparable el resultado. Encontramos una TME algo aumentada, pero no concluyente (1,23, IC 95% 0,88-1,67). Un análisis similar realizó Callaghan en su estudio de epilepsia farmacorresistente, considerando la etiología conocida (sintomática remota o progresiva) frente a la desconocida, y halló una TME algo elevada para la etiología no conocida de 1,7 (IC 95% 0,8-2,8) pero sin significación estadística (Callaghan 2014). De los estudios poblacionales, el más reciente realizado en Estonia (Rakitin 2011), a 11 años de seguimiento, que se ajusta a las recomendaciones clasificatorios de la ILAE, encuentra en su cohorte prevalente una TME elevada en las epilepsias criptogénicas, pero no en las idiopáticas, al igual que en su grupo incidente.

Los resultados de estos estudios nos hacen pensar que aunque parece existir un cierto aumento de mortalidad en los pacientes con epilepsias no sintomáticas, dicho incremento no sería muy importante, concretamente en el caso de las epilepsias idiopáticas. Los trabajos más recientes muestran un aumento en las TME de las epilepsias criptogénicas, al considerarlas de forma diferenciada.

6. MORTALIDAD SEGÚN LA CAUSA ESPECÍFICA DE LA MUERTE.

Las **fuentes de información** que hemos empleado en nuestro estudio para establecer las causas de la muerte han sido los certificados de defunción originales, los informes de mortalidad hospitalarios, los informes de los médicos de familia, la información aportada por los familiares de los fallecidos y la consignada en las historias clínicas de la Consulta de Epilepsia o de atención primaria, de modo que para la mayoría de los pacientes disponíamos de al

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

menos 2 fuentes de información. Por ello consideramos que hemos establecido con fiabilidad la causa fundamental de la muerte en cada caso.

Si nos remitimos a los 146 casos en los que pudimos acceder a certificados de defunción, autopsias, informes de mortalidad hospitalarios y/o informes de los médicos de familia, sólo en 28 (19,2%) se hace referencia a la epilepsia como causa inmediata, fundamental o simplemente como antecedente. Si nos limitamos a los certificados de defunción, este número se ve más reducido, ya que hay informes de mortalidad hospitalarios que incluyen a la epilepsia entre los diagnósticos secundarios o antecedentes, aunque luego no queda consignada en el certificado de defunción en bastantes ocasiones. Es muy frecuente que varios diagnósticos se relacionen de forma consecutiva y confusa en los informes hospitalarios, al igual que ocurría con el modelo antiguo de certificado médico de defunción, e incluso que no coincida en ambos la causa fundamental y/o la inmediata de la muerte. Es común encontrar diagnósticos muy generales e imprecisos. No hemos tenido acceso en nuestra investigación a la información que consta en el INE relativa a nuestros pacientes fallecidos, pero dado que el sistema internacional para la clasificación de las enfermedades utilizado durante el periodo de estudio es la CIE-10 y sólo utiliza un código para registrar la causa principal de muerte, es muy probable que en las estadísticas oficiales el porcentaje de pacientes fallecidos por causas directa o indirectamente relacionadas con la epilepsia sea muy inferior. Pensamos que la falta de claridad en la cumplimentación de los certificados y en la elaboración de los informes de mortalidad conduce a dejar la elección de la causa fundamental de la muerte a criterio del responsable de la codificación.

De forma aún más significativa, en un 36,8% de las muertes atribuibles directamente a la epilepsia no se hacia ninguna referencia a la misma en el certificado de defunción, en el informe de mortalidad o en la autopsia. Zielinski hace referencia a que la epilepsia es mencionada en los certificados de defunción de su estudio en el 29% de los casos. De las muertes que retrospectivamente se debían a la epilepsia, se mencionó en el 74% de los

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

certificados. Hauser comunicó la mención de la epilepsia en el 10% de los certificados de defunción y Rafnsson en el 17%.

La consecuencia principal de esta **infravaloración** de la epilepsia como causa de morbimortalidad será la ausencia de atención por parte de las autoridades sanitarias y de los propios profesionales de la salud, tanto en la investigación de sus causas como en el diseño de planes de mejora.

Lamentablemente, hemos podido constatar en nuestra investigación las **trabas burocráticas y supuestamente legales** que dificultan enormemente la realización de estudios de mortalidad en nuestro medio. En demasiadas ocasiones se nos negó el permiso para acceder a la información relativa a nuestros pacientes y a su fallecimiento, alegando el derecho a la intimidad de las personas y a la protección de datos. Indudablemente respetamos y compartimos la defensa de nuestros enfermos. Esto no es obstáculo para que consideremos que cualquier información relativa a nuestros pacientes queda protegida por nuestra obligación de guardar el secreto médico, como en todas nuestras actividades profesionales. Este compromiso queda además avalado por la solicitud oficial de la información. Queremos hacer constar que en muchos de los casos en los que se nos negó el permiso para la investigación fue la entrevista personal con la autoridad responsable y la presentación de todas estas consideraciones por nuestra parte las que hicieron cambiar la decisión inicial y propiciar los medios para obtener la información. En cualquier caso, hemos estado expuestos a “la comprensión y buena voluntad” de los responsables de las instituciones, cuando lo deseable hubiese sido disponer de unos cauces legales y una normativa que nos facilitase el acceso ágil a la información con fines de estudio e investigación, con las garantías irrenunciables del respeto a las personas. Indudablemente, el estudio sobre la enfermedad y la muerte redundará en beneficio para la comunidad.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

6.1. Mortalidad por causas específicas no atribuibles directamente a la epilepsia.

En nuestro estudio constatamos que la mayoría de los pacientes (83,6%) fallecieron por causas no atribuibles directamente a la epilepsia (tabla 8).

La mayoría de los pacientes con epilepsia en los estudios basados en la población general mueren de causas no relacionadas con la epilepsia y menos a menudo por eventos directamente relacionados con las crisis (Bell 2004, Lhatoo 2005, Neligan 2010a). En los estudios realizados sobre poblaciones más seleccionadas disminuye el porcentaje de pacientes que fallecen por causas no atribuibles directamente a la epilepsia (tabla 4).

Hemos agrupado las causas de muerte no atribuibles directamente a la epilepsia en 4 categorías principales: tumorales, respiratorias, cerebrovasculares y cardíacas (tablas 16 y 17).

En nuestro estudio el mayor incremento de mortalidad fue para las **enfermedades respiratorias**, con una TME de 4,93 (IC 95% 3,35-7,00). Las muertes por causas respiratorias fueron el 20,4% de todas las muertes.

La mortalidad proporcional de la neumonía varía entre el 15-25% en pacientes institucionalizados o en series hospitalarias y el 5-12% en los estudios poblacionales. Las TME están elevadas en todos los estudios de forma muy significativa, independientemente del tipo de población analizado, oscilando entre 3,5 y 10,3 en países desarrollados (tabla 5). El estudio escocés de Mohanraj observó un 15,2% de muertes por causas respiratorias, con una TME 3,5. Sin embargo, el estudio austriaco de Trinka sólo observó un 1,2% de muertes por neumonía, sin que estuviese incrementada la TME por esta causa. Los autores no encontraron un motivo claro para esta observación, que se desvía mucho del resto de estudios.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

La neumonía, en concreto, es una causa frecuente de muerte en pacientes epilépticos tanto en los estudios basados en la población general como en otras más seleccionadas. Con frecuencia refleja un evento terminal en pacientes mayores, enfermos mal controlados de sus crisis y con un estado general debilitado (Gaitatzis 2004a). Se ha querido dar explicación a este hecho argumentando que la muerte por neumonía ocurre en pacientes ancianos y la epilepsia incrementaría la susceptibilidad de esta población. Además, la neumonía es una causa importante de muerte en niños y adultos jóvenes con epilepsia, especialmente aquellos con crisis sintomáticas remotas o con inicio de la epilepsia en la infancia (Harvey 1993, Sillanpaa 1998), lo cual también colaboraría al incremento de mortalidad por esta causa. Cuando la muerte se produce como consecuencia de una neumonía por aspiración secundaria a una crisis, parecería más razonable considerarlo como una muerte relacionada con la epilepsia, ya que la muerte no se hubiese producido si no hubiese ocurrido la crisis. Sin embargo, la mayoría de los estudios no recogen esta visión e incluyen estas muertes dentro del capítulo de muertes no atribuibles directamente a la epilepsia.

No obstante, hay que resaltar que el último informe del estudio NGPSE (Neligan 2011a) establece con claridad que también está aumentada la TME por neumonía en pacientes epilépticos en remisión, a los 20-25 años de seguimiento. De ahí que se especule con que la epilepsia puede predisponer al padecimiento de infecciones respiratorias por una supresión relativa del sistema inmunológico (Vezzani 2005, Bauer 2009).

En este mismo sentido, es interesante considerar el último estudio realizado con los pacientes ingresados en el Centro Chalfont de Buckinghamshire (Novy 2014). A la luz de los resultados obtenidos del estudio de las autopsias de más de la mitad de los pacientes fallecidos, los autores postulan que la comorbilidad presente en el momento del fallecimiento o sus

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

consecuencias puede estar relacionada con la severidad de la epilepsia. Pero afirman que la severidad de la epilepsia no parece ser debida a la comorbilidad presente al inicio de la enfermedad, ya que las enfermedades presentes tempranamente en el momento del ingreso en el centro no eran predictores de la edad de muerte en su trabajo. Los investigadores argumentan que alguna predisposición genética común a la epilepsia y la comorbilidad sería el factor decisivo que predeciría la muerte prematura.

El aumento de la mortalidad por causa respiratoria ocurre de forma más acusada en los grupos de edad más jóvenes, disminuyendo claramente con la edad. Esto traduce la baja incidencia de esta causa de muerte en los mismos grupos de edad de la población general de referencia, y apunta a la agresividad de la enfermedad subyacente que provocan tanto la epilepsia como la muerte (Gaitatzis 2004a). En concreto, revela la repercusión de los déficits motores y cognitivos asociados a las epilepsias de etiología connatal, ya comentada al hablar de la mortalidad relacionada con la etiología de la epilepsia. Parece razonable insistir en la colaboración con otros profesionales que atienden a este subgrupo de pacientes, como los neumólogos, para que extremen su atención y traten enérgicamente las complicaciones respiratorias que puedan presentar desde sus fases iniciales.

Las **causas cerebrovasculares** ocasionaron en nuestro trabajo el 7,9% de todas las muertes, con una TME elevada, de 1,86, pero no llegó a ser concluyente (IC 95% 0,96-3,25).

En el estudio escocés supone el 12% de las muertes observadas con una TME de 2,9. El estudio austriaco alcanzaron el 15%, con una TME de 2,4-3,6. La mortalidad proporcional para las enfermedades cerebrovasculares en el estudio sueco de Nilsson (1997) fue del 14% con una TME de 5,3; en las poblaciones más altamente seleccionadas tiene una representación menor, alrededor del 5-6%, como en los estudios británicos de White y Klenerman. En los estudios

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

poblacionales suponen entre el 12 y el 17% de la mortalidad, como el polaco de Zielinski, en el americano de Hauser, en el británico de Lhatoo, en el islandés de Rafnsson o el chino de Ding a 6 años. Las TME están uniformemente aumentadas, con una horquilla entre 2,6 del estudio de Hauser y 4,3 del estudio de Cockerell. Diversos estudios han establecido que las enfermedades vasculares cerebrales son la principal causa de epilepsia en los ancianos (Forsgren 2005b). En el estudio referido de Nilsson, la mortalidad proporcional era de 44% en el grupo de edad mayor de 75 años con una TME de 4. Esto sugeriría que la patología subyacente sería responsable de las muertes en este grupo, ya que la patología cerebrovascular es una causa de epilepsia sintomática remota. En este sentido, el hecho de que en la población epiléptica atendida por nosotros haya una menor proporción de epilepsias de etiología vascular (García-Martín 2012) podría explicar su menor contribución a la mortalidad proporcional. Aunque la TME está elevada en nuestro estudio no llega a ser concluyente por un mínimo margen. Es posible que con un mayor tiempo de seguimiento alcanzase significación.

Con respecto a las **causas cardiacas**, en nuestra población falleció un 11,2% por esta etiología, con una TME de 1,09 (IC 95%, 0,64-1,75), no concluyente.

La mortalidad proporcional para esta causa es muy similar a la de las enfermedades cerebrovasculares, tanto en estudios poblacionales como en centros especializados, oscilando la mayoría entre el 8 y el 19%. Hay que puntualizar que en algunos estudios sólo se considera la cardiopatía isquémica, mientras que otros incluyen el resto de causas cardiacas y cardiovasculares. Las TME están muy poco aumentadas en casi todos los estudios (entre 1,1-1,5), con resultados no concluyentes, menos en el gran estudio sueco, con una TME de 2,5 y en algún otro estudio, como el de Ding (2013) con una TME de 3,6 o el de Annegers (1984). El estudio escocés de Mohanraj informo de un 12,3% de muertes por cardiopatía isquémica, con una TME 1,3 (IC 95%, 0,9-1,8). El

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

estudio de Trinca encontró 26% de muertes cardiovasculares, con una TME entre 1,3-1,6, sin significación estadística según los autores, aunque no ofrecen el dato; esta mortalidad proporcional más elevada en el estudio austriaco probablemente guarda relación con la reducida mortalidad proporcional de las causas respiratorias a favor de las cardiovasculares. El estudio finlandés de Nevalainen en un centro terciario (Nevalainen 2012) encuentra la cardiopatía isquémica como la causa de muerte más frecuente (21%), con una mortalidad duplicada entre los pacientes con epilepsia respecto a la población de referencia.

Las **causas tumorales** constituyeron el 24,3% de las causas de muerte en nuestro estudio. La TME está elevada, siendo de 1,85 (IC 95% 1,30-2,56). Una vez excluidos los tumores del SNC (que constituyen el 16,2% de todos los tumores), la TME permanece elevada, aunque algo menos, siendo de 1,59 (IC 95% 1,08-2,26).

Su contribución porcentual a la mortalidad en los epilépticos oscila entre el 35 y el 12% en los diversos trabajos. Las TME suelen estar más elevadas en los estudios basados en la población general que en poblaciones seleccionadas, presumiblemente por el hecho de que los primeros incluyen de forma más uniforme los tumores del SNC. La mortalidad por neoplasias primarias y secundarias del SNC se explica fácilmente porque son causas importantes de epilepsia sintomática progresiva y de muerte. Sin embargo, cuando se excluyen del análisis y se considera el resto de tumores, las TME persisten elevadas de forma significativa.

En el estudio austriaco de Trinca, todas las causas tumorales supusieron el 28% de las muertes, de las que el 5% corresponden a los tumores cerebrales; la TME para los tumores excluyendo los del SNC fue del 1,8 (IC 95%, 1,6-2,2) al 2,9 (IC 95% 2,0-4,2). En el estudio escocés las causas tumorales fueron el 20,9% de las muertes en el grupo de epilepsia crónica, pero con una TME poco elevada (TME 1,4; IC 95% 1,1-1,8); no especifican si incluyen los tumores del

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

SNC. El estudio finlandés en un centro terciario (Nevalainen 2012) halló un aumento muy significativo de riesgo de muerte por cáncer con un HR de 2,3 (IC 95% 1,3-4,1). El gran estudio sueco de Nilsson encontró una TME para los tumores de 2,0 (IC 95% 1,9-2,2), una vez excluidos los del SNC.

También la mayoría de los estudios poblacionales muestran un incremento en las TME para los tumores (Hauser 1980, Cockerell 1994, Lhatoo 2001, Neligan 2011). Cuando se excluyen los tumores primarios del SNC las TME oscilan entre 1,8 del estudio de Hauser y 3,4 del estudio de Cockerell.

Diversos estudios han informado del incremento en las muertes por cáncer de pulmón, páncreas, sistema hepatobiliar (más esporádicamente), mama, linfomas y leucemias. Otros estudios no han encontrado ese incremento (Shirts 1986). Algunos investigadores han buscado una asociación entre el uso de fármacos antiepilépticos, especialmente PHT y PB y el desarrollo de cáncer, atribuyéndoles un potencial efecto carcinogénico e intentando relacionarlo con el tiempo de exposición a los antiepilépticos o a predisposiciones genéticas comunes (White 1979, Klenerman 1993, Olsen 1995, Lamminpaa 2002, Adelow 2006). En modelos de roedores se ha demostrado un efecto carcinogénico incuestionable del PB, el cual tiene capacidad para favorecer la aparición de tumores hepáticos; la PHT se ha demostrado capaz de inducir la aparición de tumores linfáticos y hepáticos en ratas; por el contrario, el VPA podría tener un efecto protector en modelos animales, contrario al desarrollo de tumores. Sin embargo, los resultados han sido inconsistentes o contradictorios en humanos (Singh 2005) y la relación entre epilepsia y cáncer continúa siendo una incógnita.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

6.2. Mortalidad por causas específicas atribuibles directamente a la epilepsia.

En nuestro estudio identificamos inicialmente, 15 casos de muerte directamente provocada por la epilepsia: 7 casos relacionados con la muerte súbita, 3 casos de status epiléptico, 2 casos de suicidio y 3 casos de muerte por accidente. Si añadimos a estos los 4 casos de muerte por accidente sin aparente relación con un evento epiléptico, como discutiremos en el apartado "accidentes", se elevan a 19 los casos de muerte directamente provocada por la epilepsia. No encontramos ningún caso de muerte atribuido directamente al tratamiento, bien sea por toxicidad por los fármacos antiepilépticos o cirugía de la epilepsia. Estas muertes directamente atribuibles a la epilepsia suponen el 12,5% de todas las muertes en nuestra serie (tabla 8). Esta mortalidad proporcional se aproxima más a la encontrada en los estudios basados en la población general, que suele estar por debajo del 13%. La mortalidad proporcional habitual en cohortes seleccionadas suele oscilar entre el 18 y el 40%.

El análisis de estas muertes nos revela la contribución de la propia epilepsia a la mortalidad. En teoría, estás serían las causas de muerte sobre las que podríamos incidir más claramente con nuestra intervención para reducir la mortalidad en los pacientes epilépticos.

6.2.1. Muerte súbita en epilepsia.

La muerte súbita se ha considerado como la causa más importante de muerte atribuible directamente a la epilepsia. Ya hemos definido la MS en epilepsia en la "Introducción" como aquella muerte no esperada que acontece en un paciente epiléptico, presenciada o no presenciada, no traumática ni por ahogamiento, con o sin evidencia de crisis previa y excluyendo el status

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

epiléptico, en la que el examen postmortem no revela una causa estructural o tóxica de muerte. Esta definición de MS y su clasificación, que hemos utilizado en nuestro trabajo, es la última propuesta por Nashef y cols. en 2012, ampliamente sancionada por el uso en todos los estudios sobre el tema realizados desde entonces.

En nuestro estudio encontramos 7 casos de muerte relacionados con la MS en epilepsia: 5 de MS definida (2 varones, 3 mujeres), 1 casi-MS probable (1 varón) y 1 MS posible (1 varón).
Esto supone el 4,6% de todas las muertes. La incidencia es de 0,44 por 1000 personas-año en seguimiento.

También la **incidencia** de MS depende de la población estudiada y de la metodología empleada, siento menor en los estudios basados en la población general y en epilepsia de reciente diagnóstico que en poblaciones seleccionadas con pacientes crónicos y más severamente afectados.

La incidencia de MS en los estudios basados en la comunidad es muy baja; Hauser (1980) y Ficker (1998) informaron de una incidencia de 0,35:1000 personas-año, muy similar a la nuestra; Cockerell no encontró ningún caso en el estudio NGPSE, al igual que Lindsten en el estudio sueco o Loiseau en el francés. En el estudio NGPSE ampliado a 11,8 años de seguimiento medio (Lhatoo 1999, Lhatoo 2001) sólo se encontró un caso de MS y Ding informó de 2 a 6 años de seguimiento. Sin embargo, un meta-análisis de publicación muy reciente calculó la incidencia de MS en 1,16:1000 epilépticos, basándose en estudios realizados en la comunidad con buena sensibilidad para detectar los casos (Thurman 2014). Los autores concluyen que la incidencia de muerte súbita en epilepsia está subestimada.

Los estudios realizados en poblaciones seleccionadas arrojan cifras más elevadas. Klenerman (1993), en el Centro Chalfont, encontró 1:260 pacientes-

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

año. Nashef informó de una incidencia de 1,5:1000 personas-año en un estudio retrospectivo de pacientes ingresados en un hospital de referencia terciario (Nashef 1995a) y de 3,4:1000 en otro estudio de pacientes epilépticos con retraso mental (Nashef 1995b). Leestma encontró una incidencia de muerte súbita definida o posible de 3,5:1000 pacientes-año en una cohorte de pacientes adultos con epilepsia severa (Leestma 1997). El estudio escocés de Mohanraj comunicó una incidencia de 1:417 pacientes-año entre la población prevalente crónica (17% de las muertes), mientras que en la cohorte incidente era 1:926 pacientes-año. Un estudio llevado acabo recientemente entre la población con discapacidad mental de Leicester en el Reino Unido entre 1993 y 2010 encontró que la MS era la 2ª causa de muerte tras las enfermedades respiratorias, con una TME de 37,6 entre los hombres y 52,0 entre las mujeres (Kiani 2014).

A la hora de aportar sus datos sobre el tema, muchos investigadores informan que han encontrado importantes dificultades, similares a las nuestras, para la identificación de los casos de MS. El estudio sueco de Nilsson (1997) no calculó las TME para la MS ni para el SE porque consideraron que los datos recogidos en el registro de mortalidad no eran fiables para estos diagnósticos. Trinka y cols., en su estudio austriaco, presentan conjuntamente las muertes debidas a SE y MS bajo el epígrafe de muertes por epilepsia, resultando una mortalidad proporcional del 7%; alegan la imposibilidad de establecer el diagnóstico de MS en epilepsia atendiendo únicamente a los datos del Registro de Muertes del Tirol, ya que se fundamenta en una extensión de la ICD-9 e ICD-10 (*International Classification of Diseases*), que no identificaba estos diagnóstico con un código específico. Probablemente esta misma dificultad es la que encuentran todos los trabajos que utilizan los registros nacionales de estadística como única fuente para conocer la causa de la muerte, por lo que no hacen referencia a la MS ni al SE como causa de muerte; tal sería el caso de los 2 estudios liderados por Nevalainen en Finlandia. En nuestro trabajo, la suma de los fallecimientos por MS y SE suponen el 6,57%, estando en un nivel muy similar al del estudio austriaco, que es probablemente el de diseño y

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

características más similares al nuestro, como en ocasiones ya hemos comentado. En el estudio norteamericano sobre una cohorte con epilepsia farmacorresistente reclutados en 2 centros, la MS sólo aconteció en el 1,2% de los pacientes (Callaghan 2014), lo cual atribuyen a que los certificados de defunción subestimaron esta causa.

La incidencia de MS encontrada en nuestra investigación se situaría en cifras intermedias entre los estudios basados en la población general y los de poblaciones seleccionadas, aunque con tendencia a una incidencia baja. Consideramos que esto tiene una doble explicación. De un lado, ya hemos comentado que aunque nuestro estudio se encuadra dentro de los realizados sobre poblaciones hospitalarias, no hay limitación en la asistencia en función de la gravedad de los pacientes, por lo que abarcaríamos un espectro de atención a pacientes con formas más benignas de epilepsia, aunque con un cierto sesgo hacia casos más crónicos. De otro lado, creemos que la MS en epilepsia está claramente infradiagnosticada en nuestro medio, como a continuación analizaremos.

Aunque el número de pacientes que han sufrido MS en epilepsia en nuestro estudio es pequeño y no nos permite obtener conclusiones con significación estadística, es posible realizar una descripción y un análisis crítico de los resultados para apuntar algunas reflexiones interesantes, que dirijan posibles estudios posteriores.

En primer lugar, hay que destacar que ninguna de las 5 **autopsias forenses** realizadas a los pacientes que cumplen plenamente los criterios de MS de origen epiléptico expresan como tal este diagnóstico. Sólo 3 hacen referencia a la epilepsia como causa de la muerte, diagnosticando como causa fundamental “crisis epiléptica, epilepsia” en 2 de ellas y “asfixia por crisis epiléptica” en otra. En ésta última se hizo referencia a la asfixia por la posición del paciente en la cama bocabajo como causa de la muerte, aún cuando es una

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

de las circunstancias típicas de la MS en epilepsia. En los otros 2 casos, las autopsias sólo clasificaron las muertes como naturales, sin determinar la causa fundamental, y hacían referencia a la ausencia de hallazgos que les permitieran establecer una causa específica de muerte. Revisadas las circunstancias de las muertes y los hallazgos de las autopsias con la colaboración de una médico forense, y a la luz de los estudios realizados sobre MS en epilepsia, llegamos a este diagnóstico en ambos casos al cumplir todos los criterios establecidos para el diagnóstico de muerte súbita en epilepsia definida (Nashef 2012).

En el paciente que hemos diagnosticado de casi-MS probable, el certificado de defunción y el de mortalidad hospitalaria diagnostican como causa de la muerte "parada cardiorrespiratoria extrahospitalaria, fracaso multiorgánico", sin hacer referencia a la epilepsia del paciente ni a la causa de la parada cardiorrespiratoria; sólo el informe de mortalidad describe en la historia clínica los antecedentes, pero no queda reflejado en el diagnóstico; sin embargo, la historia establece con claridad que a los 10-15 minutos de una crisis generalizada con duración inferior a 5 minutos el paciente sufrió la parada cardiorrespiratoria, a la que sobrevivió unas 24h tras maniobras de resucitación prolongadas.

En el caso del paciente diagnosticado de posible MS en epilepsia, se registra en el certificado de defunción el síndrome de Lennox-Gastaut como causa fundamental de la muerte, con parada cardiorrespiratoria sin evidencia de otra causa que la justifique; se trataba de un paciente con epilepsia incontrolada y crisis diarias, encontrado muerto en la cama, al que no se realizó autopsia.

No podemos dejar de comentar otros 2 pacientes a los que se realizó autopsia forense, y en los que se atribuyó el fallecimiento a "miocardiopatía isquémica" y "ateroesclerosis coronaria severa".

El primero de ellos era un varón de 32 años, con inicio de la epilepsia en la infancia, de etiología criptogénica, con crisis focales de inicio frontal con generalización secundaria; estaba en tratamiento con 3 fármacos (VPA, CBZ,

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

TPM) pero sufría menos de una crisis al año; no tenía ningún antecedente de factores de riesgo vascular, salvo leve hipercolesterolemia en algunos análisis, probablemente en relación con tratamiento con CBZ; fue encontrado muerto en su casa por sus familiares a los dos o tres días de que éstos se hubiesen ausentado por un viaje. En la autopsia se establece como causa de la muerte "miocardiopatía isquémica"

El segundo paciente era un varón de 44 años, con inicio de la epilepsia en la edad adulta-joven, de etiología sintomática remota postraumática, con crisis focales de localización frontal sin generalización, semanales, en tratamiento con PHT, con antecedentes de tabaquismo, etilismo, politoxicomanía y hepatopatía crónica por virus C; tomaba el tratamiento de forma irregular; falleció en la calle y los testigos sólo comentaron que le vieron "raro". La autopsia diagnosticó como causa fundamental de la muerte "arterioesclerosis coronaria severa".

En ambos casos podría haberse valorado un diagnóstico de "muerte súbita definida plus" (Nashef 2012), ya que en las autopsias no se encontró infarto de miocardio, por lo que la miocardiopatía isquémica y la ateromatosis coronaria pudieron actuar como factores contribuyentes a la muerte, pero no ser la causa. Especialmente el primero de los pacientes reunía criterios que hacían plantear este diagnóstico, en el que se podría haber abundado en el momento del fallecimiento.

Aunque la muerte súbita en epilepsia es una entidad bien reconocida en la bibliografía clínica, se han publicado pocos estudios en la bibliografía forense que revisen y evalúen los informes autópsicos de los forenses en esta entidad (Zhuo 2012). En España, sólo hemos encontrado 2 estudios publicados por Moretín, uno en 2001 sobre incidencia y causas de muerte súbita en menores de 36 años, en general, y otro en 2002 sobre muerte súbita en epilepsia. En el primero, recogió 107 casos de MS en personas de 1 a 35 años en Vizcaya entre 1991 y 1998 (4,5% de las muertes naturales). De ellas, 8 muertes (7,5%) fueron

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

MS por epilepsia, siendo la principal causa de muerte súbita extracardíaca, junto con las hemorragias intracraneales (9,3%) y el asma (6,5%). En el grupo de edad entre 15 y 29 años destacó el subgrupo de enfermedad miocárdica (17%), epilepsia (13%) y asma (13%). En el segundo trabajo analizó las 8 MS en epilepsia ocurridas en el periodo de estudio antes referido en Vizcaya. A la vista de los resultados de sus dos estudios consideró que es una de las enfermedades crónicas que más asocia la muerte súbita en jóvenes, aunque la incidencia de muerte súbita por epilepsia en niños y jóvenes es realmente baja en su medio.

Hemos podido constatar que en nuestro medio los médicos forenses no contemplan la MS en epilepsia como un diagnóstico válido. Obviamente, esto imposibilita su identificación y ponderación como carga que acarrea la epilepsia. La consecuencia más negativas es la ausencia de planificación de estrategias y recursos necesarios para evitar estas muertes, cuya existencia se ignora. Por tanto, nos compete a los neurólogos divulgar su conocimiento entre los médicos, tanto de atención primaria como especializada, que deben ser los primeros en sospechar el diagnóstico atendiendo a los antecedentes de los pacientes y las circunstancias de los fallecimientos. Es necesario extender esta información a los Institutos de Medicina Legal provinciales, de modo que los forenses puedan establecer esta causa de muerte sin dificultad, conociendo los criterios claramente definidos y los hallazgos autópsicos que le son compatibles. También se debe promover una “cultura médica” que insista en la necesidad de considerar con rigor la certificación de las causas de la muerte, apoyado si es necesario en la solicitud de autopsias clínicas y forenses, insistiendo en la recogida detallada de la información relacionada con la muerte incluso con los familiares (Nashef 1998), como condición indispensable para avanzar en el conocimiento de la enfermedad, de la muerte y de sus causas, y concretamente de la MS en epilepsia, que en nuestro entorno es claramente desconocida. Por tanto, una mejora en la certificación de la muerte aumentaría muy

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

probablemente la incidencia de la MS en epilepsia como causa reconocida de fallecimiento.

En segundo lugar, es interesante revisar las **circunstancias** en las que se produjeron las siete muertes: 6 fueron no presenciadas, siendo encontrados los pacientes muertos en la cama; todas ocurrieron en el domicilio, salvo el caso de casi-MS fatal, que al producirse la parada cardiorrespiratoria 15 minutos tras una crisis generalizada en presencia de un familiar, se avisó a los dispositivos de emergencias extrahospitalarias, con resucitación del paciente durante una hora de maniobras ininterrumpidas y posterior fallecimiento en el hospital en las 24 horas siguientes. Estos hallazgos concuerdan fuertemente con los encontrados en la bibliografía, en los que se señala que la muerte no es presenciada la mayoría de las veces y el paciente suele ser hallado en la cama.

En tercer lugar, es esclarecedor analizar los **factores de riesgo** que reunían estos pacientes, más detallado en el apartado “Resultados”.

> La edad media era de 35,71 años (2 pacientes con 17 años y 1 con 20 años). Todos continuaban sufriendo crisis epilépticas (uno diarias y otro mensuales) salvo una paciente que no las había tenido en el último año aunque sí en los previos; 2 pacientes tenían historia de status epiléptico. Sólo un paciente estaba en triterapia y 3 en biterapia. De los 3 que únicamente tomaban 1 antiepiléptico, 2 eran pacientes incumplidores habituales y dados a la automedicación; coincidían en presentar comorbilidad psiquiátrica (ansiedad, depresión) y uno de ellos consumía drogas y alcohol los fines de semana. Lamentablemente, no disponemos de los niveles de los antiepilépticos que tomaban los pacientes en la mayoría de las autopsias. Sólo pudimos constatar que en un caso estaban en rango terapéutico y en 2 casos eran muy bajos. Respecto al antecedente de retraso mental, ocurría en 2 de nuestros pacientes, siendo uno de ellos el que tomaba 3 fármacos, tenía crisis diarias y antecedentes de status epilépticos.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Como hemos comentado en la introducción, la evidencia apunta a que la MS afecta preferentemente a adultos jóvenes, con persistencia de crisis, mayormente en politerapia, niveles bajos de fármacos probablemente por incumplimiento terapéutico y fallecidos en la cama. Se han apuntado otros factores de riesgo, aunque con menor fuerza, como el inicio temprano de la epilepsia, sexo masculino, ingesta de alcohol o uso de psicofármacos y retraso mental, entre otros.

Estos datos nos hacen pensar que, si bien no concurren la mayoría de los factores de riesgo en cada uno de nuestros pacientes, sí lo hacen en diferentes combinaciones.

Algunos autores han propuesto el uso en la clínica habitual de listados de seguridad en MS para chequear los factores de riesgo contemplados en la bibliografía que pueden concurrir en cada paciente individual, de modo que podrían servir como punto de partida para discutir con el paciente aquellos factores que podrían ser modificables y proporcionar una guía para el tratamiento (Shankar 2013).

Por tanto, los dos pilares sobre los que asientan las **potenciales intervenciones para prevenir la MS** son el tratamiento más efectivo de la epilepsia y la educación de los pacientes.

Dado que tras el estudio de Ryvlin y cols. (2013) queda demostrado que la MS acontece tras una crisis generalizada tonicoclónica en la mayoría de los casos, un objetivo irrenunciable es alcanzar el control completo de las crisis mediante la optimización del tratamiento médico o quirúrgico de los pacientes (Nashef 1999, Hesdorffer 2011, Hesdorffer 2012, Sillanpaa 2013, Ryvlin 2013b).

Es fundamental la educación de los pacientes para: promover la adherencia al tratamiento, propiciar la supervisión nocturna en los casos indicados, instruir en la conducta más adecuada para facilitar el restablecimiento de la función respiratoria tras una crisis, evitar los factores que podrían favorecer la aparición

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

de crisis (falta de sueño, consumo de alcohol…) y enseñar la reacción apropiada en situaciones que aumentarían el riesgo de sufrir más crisis (olvidos de medicación, enfermedades gastrointestinales…).

Por último, hay que comentar que todos los investigadores que se han dedicado al estudio de la MS en epilepsia reconocen que los neurólogos, de forma casi sistemática, **no comentamos con nuestros pacientes epilépticos y sus familiares la posibilidad de este desenlace**. Un reciente estudio realizado entre neurólogos de Canadá y Estados Unidos investigó si dar información sobre la posibilidad de MS y los aspectos relacionados es práctica habitual entre los especialistas que atienden a la población epiléptica (Friedman 2014). Encontró que de 17.558 facultativos a los que se envió el cuestionario sólo respondió el 9,3%; de los que respondieron, sólo el 6,8% hablaba plenamente del tema con sus pacientes o familiares y el 11,6% no lo hacía nunca. Entre los más claros predictores de que el neurólogo abordaría el tema hallaron el mayor número de pacientes epilépticos atendido al año y la ocurrencia de algún caso se MS entre los pacientes del facultativo en el último año. La mayoría de los encuestados (59%) encontraron reacciones negativas entre los pacientes, aunque a los neurólogos experimentados les ocurría con menos frecuencia.

Se impone la toma de conciencia de esta realidad por parte de los profesionales que atendemos a pacientes epilépticos, así como la necesidad de discutir con nuestros pacientes y sus familiares la posibilidad de este desenlace en función del riesgo individual, especialmente en los casos en que sea necesario adoptar las medidas que podrían evitarlo.

6.2.2. Status epiléptico.

En nuestra serie encontramos 3 muertes por status epiléptico. Esto supone el 2% de las muertes y una incidencia de 20:100.000. Se trata de **una**

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

mortalidad proporcional y una incidencia bajas, próxima a las encontradas en los estudios realizados en la población general.

En los estudios en la comunidad, sólo se informa de un incremento en la mortalidad por SE en el estudio polaco de Zielinski (6%), pero no se menciona en los estudios norteamericano de Hauser, británico de Cockerell y francés de Loiseau. El NGPSE a los 11 años únicamente encontró un caso. Rafnsson y Lindsten no encontraron ningún registro de muerte por SE. Sólo el estudio chino de Ding a los 6 años de seguimiento informa de una mortalidad proporcional muy elevada del 13,1%, lo que probablemente traduce un alto porcentaje de epilepsias sintomáticas y con un deficiente control de la enfermedad en un entorno de bajo desarrollo sanitario.

El SE es una causa de muerte más frecuente en poblaciones con epilepsias más graves. Iivanainen, en un estudio realizado en Finlandia en el único centro para pacientes epilépticos institucionalizados cuando realizó su estudio, encontró una mortalidad proporcional de 8,9% para el SE (Iivanainen 1996). El estudio realizado en el Chalfont Center por White (1979) mostró un 11% de muertes por SE; en el realizado años más tarde por Klenerman (1993) en el mismo centro sólo falleció un paciente por SE, lo que ellos atribuyeron a un cambio en su práctica clínica, con un tratamiento más enérgico y precoz de las crisis prolongadas o repetidas. El estudio holandés de Shackleton (1999) no pudo diferenciar entre MS y SE, encontrando un 21% de mortalidad por ambas causas en todo el periodo de seguimiento. El estudio escocés de Mohanraj (2006) no hace referencia explícita a las muertes por SE, sino que estarían incluidas dentro de las causas de muerte en el apartado “otras”.

Ya hemos comentado, que el estudio austriaco de Trinka 2013 hace referencia de forma conjunta a las muertes por SE y MS, refiriéndose a ellas como muertes por la epilepsia, encontrando un 7%; alegan las dificultades diagnósticas de estas muertes provocadas directamente por la epilepsia, que no estarían

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

recogidas directamente en extensión de la ICD-9 e ICD-10 que utilizaron, sino que utilizan unos ítems referidos a patología epiléptica de ingreso hospitalario.

Consideramos que es interesante analizar los pacientes fallecidos por SE en nuestra investigación, de modo similar a como hicimos con la muerte súbita, para realizar algunas reflexiones y reconocer los factores de riesgo que concurrían.

Recordemos brevemente que se trataba de 2 varones (78 y 24 años) y 1 mujer (21 años). Todos ellos sufrían de una epilepsia sintomática, remota en el caso de los varones y progresiva en el de la mujer.

En el caso del varón de más edad la epilepsia era de origen vascular; sufría crisis focales motoras con generalización ocasional de frecuencia mensual; estaba en monoterapia; tenía múltiples factores de riesgo vascular y una neumopatía (enfisema). En el momento del fallecimiento estaba ingresado por una neumonía, de la que evolucionaba favorablemente, cuando entró en estado convulsivo, que fue refractario al tratamiento.

En el caso del varón más joven, el origen de la epilepsia era lesional tras el tratamiento de un neurocitoma en la infancia, que dejó como secuelas un déficit cognitivo moderado, una hemiparesia y trastornos de conducta; continuaba con crisis focales sin/con desconexión del medio semanales, con generalización secundaria, a pesar de tomar 3 fármacos. Ingresó en el hospital por un status convulsivo refractario.

La paciente de 21 años sufría una epilepsia mioclónica progresiva por una encefalopatía mitocondrial tipo MELAS, que le ocasionó demencia y una epilepsia con crisis polimorfas, altamente refractaria, llegando al tratamiento con 4 fármacos, pesar de lo cual entró en un status mioclónico y con crisis tónico-clónicas, refractario.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

En primer lugar, es importante realizar unas consideraciones similares a las expuestas en relación con la muerte súbita. Nuevamente encontramos la **escasa fiabilidad del certificado de defunción** y, en algunas ocasiones, de los informes hospitalarios. Es posible que la mortalidad por SE esté infravalorada en nuestro estudio por la deficiente codificación en nuestro medio, así como por el patrón de menor severidad de nuestra población epiléptica. Sólo en un caso, el del paciente con epilepsia remota por lesiones residuales postquirúrgicas, figuraba el SE como causa inmediata de la muerte y la epilepsia como fundamental en el informe hospitalario; no pudimos acceder al legajo. En el caso de la paciente afecta de epilepsia mioclónica progresiva figuraba la enfermedad mitocondrial como causa de la muerte y parada cardiorrespiratoria como causa inmediata tanto en el informe hospitalario como en el certificado de defunción; en el caso del varón que sufría una epilepsia remota de causa vascular se atribuyó la muerte a la neumonía en el certificado de defunción y en el informe de mortalidad hospitalario, que ciertamente fue un factor debilitante que influyó en el desenlace, pero no fue la causa fundamental sino intermedia. En ambos pacientes figuraba la epilepsia como antecedente; los informes de mortalidad hospitalarios aportaban una información más exacta y coherente con las circunstancias de la muerte, si bien finalmente no señalaban correctamente el SE como causa inmediata.
Esto nos conduce a la falta de estimación de la epilepsia como causa de muerte en las estadísticas de defunción.

En segundo lugar, por lo que respecta a los **factores de riesgo**, comprobamos que en los 3 casos de nuestra serie se trataba de pacientes afectos de epilepsias sintomáticas. Este hecho es concordante con los previamente informados en la bibliografía. En el estudio realizado por Logroscino en Rochester y publicado en 2002, encontraron que no estaba incrementada la mortalidad a largo plazo en aquellos pacientes que sufrían epilepsias idiopáticas o criptogénica, es decir, sin causa subyacente, pero si estaba elevada la TME en todos los subgrupos de epilepsias sintomáticas (aguda, remota o progresiva).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Estos hallazgos se reforzaron en estudios posteriores, como el publicado por Rossetti en 2006, el cual encontró que el pronóstico del SE estaba más relacionado con la causa que lo provocaba que con el propio status. También encontramos como factor de riesgo que los 3 pacientes sufrían epilepsias farmacorresistentes, con crisis frecuentes, especialmente en los casos tratados con politerapia, lo que está en consonancia con el mayor riesgo de muerte por SE en epilepsias más severas.

Por tanto, se hace necesario optimizar el tratamiento farmacológico o quirúrgico e intentar alcanzar el mejor control posible de las crisis.

6.2.3. Suicidio.

En nuestro estudio hubo 2 muertes por suicidio entre los 152 pacientes epilépticos fallecidos, lo cual supone el 1,3% de las muertes. Se trata de una **mortalidad proporcional** más próxima a la de algunos estudios de mortalidad en epilepsia basados en la población general (0-2%), que en los estudios en cohortes seleccionadas, donde podría llegar a suponer el 12% de las causas de muerte. Está en el rango del 1,2% de muertes por suicidio de la población sin epilepsia (Jones 2003).

Pompili y cols. realizaron un metaanálisis para comparar los datos comunicados por estudios significativos sobre mortalidad por suicidio en epilepsia con los datos de mortalidad en epilepsia en la población general (Pompili 2006). Se incluyeron 30 estudios que recogían el suicidio entre las causas de muerte en epilépticos. Calcularon el número de suicidios esperado entre las personas con epilepsia por año y 100.000 individuos en la población general. Utilizando información de la OMS en cuanto a prevalencia de la epilepsia y muertes en pacientes epilépticos calcularon el número de muertes esperadas por epilepsia por año y 100.000 individuos en la población general.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Dado que las muertes teóricas que deberían haberse producido por suicidio entre los epilépticos eran iguales a las codificadas como provocadas por la epilepsia, los autores concluyeron que los suicidios en epilépticos no estaban incluidos en las estadísticas de muertes por epilepsia. Según la información que manejaron de las cohortes seleccionadas, el 32,5% de las muertes por epilepsia eran debidas a suicidios. Por otro lado, el 13,5% de todos los suicidios eran cometidos por personas epilépticas. Estos investigadores destacan el sesgo que siempre presentan los metaanálisis al incluir estudios realizados sobre cohortes muy diferentes, con distintas distribuciones por edad, sexo u otras variables y con posibles errores al codificar la causa fundamental de muerte.

La TME ha sido 1,20 (IC 95% 0,13-4,33) en nuestro estudio, de modo que no nos permite extraer conclusiones sólidas.

Como hemos comentado en la “Introducción”, los datos aportados por los distintos estudios han sido muy inconsistentes. En general, el suicidio parece una causa poco frecuente de fallecimiento en la mayoría de los estudios poblacionales, que no encuentran un aumento de la mortalidad por esta causa (Hauser 1980, Cockerell 1994, Loiseau 1999, Lindsten 2000, Lhatoo 2001), salvo el estudio polaco de Zielinski, el finlandés de Nevalainen (2013) y el islandés de Rafnsson (2001), en el que se mostró que estaba incrementado casi en 6 veces el riesgo de suicidio en varones (no en mujeres).

Algunos estudios en poblaciones seleccionadas sí han informado de un aumento en la tasa de mortalidad por suicidio (White 1979, Shackleton 1999, Nilsson 1997). En el estudio realizado en Suecia por Nilsson y cols. (1997) en una gran población prevalente, la TME para el suicidio era de 3,5 (IC 95% 2,6-4,6). El estudio escocés de Mohanraj encuentra en la cohorte de epilepsia crónica y en la de nuevo diagnóstico un incremento de la TME de 2,1 y 2,6 pero sin significación estadística. Más recientemente, el estudio austriaco de Trinka (2013) no hace referencia expresa al diagnóstico de suicidio, sino que contempla

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

conjuntamente los suicidios con las muertes por accidente, bajo el epígrafe de la ICD-9 e ICD-10 de “causas externas”; informa de una mortalidad proporcional del 9% por ambas causas en el grupo de epilepsia crónica (prevalente e incidente), con una TME para ambas de 2,2 (IC 95% 1,6-2,9) a 4,8 (IC 95% 2,8-7,7). Nevalainen en su cohorte hospitalaria no encontró un aumento del HR para el suicidio (Nevalainen 2012).

El metaanálisis realizado por Bell y cols. (2009a) sobre 76 cohortes de pacientes epilépticos encontró una TME de 3,3 (CI 95% 2,8-3,7). Estaba aumentada en todas las poblaciones estudiadas: estudios poblacionales de cohortes incidentes (TME 2,1), poblaciones mixtas prevalentes e incidentes (TME 3,6), cohortes prevalentes (TME 4,8), pacientes institucionalizados (TME 4,6), centros de cuidados terciarios (TME 2.8), pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (TME 6,6), pacientes postquirúrgicos (TME 6,4) y pacientes intervenidos con escisión del lóbulo temporal (TME 13,9). Tan sólo un estudio de pacientes con epilepsia y discapacidad basado en la comunidad encontró una TME muy baja, inferior a la de la población general, sin que los autores pudiesen explicarlo (Day 2005).

El factor de confusión más importante para la asociación entre epilepsia y suicidio es la **comorbilidad psiquiátrica**, porque es frecuente entre los pacientes epilépticos y además es un factor de riesgo muy importante para el suicidio (Jones 2003, Kanner 2013). Un 30% de los pacientes epilépticos sufren depresión, entre el 10 y 25% trastornos de ansiedad y un 2-7% psicosis (Gaitatzis 2004b). Hay autores que arrojan cifras más elevadas, llegando al 60% de depresión y 9% de psicosis entre ciertas poblaciones (Victoroff 1994, García-Morales 2008). Aunque las dificultades sociales y laborales que impone la epilepsia pueden explicar el mayor riesgo de suicidio entre la población epiléptica, al menos en parte, algunos autores han establecido con claridad que los trastornos neuropsiquiátricos específicos asociados con la epilepsia, como la depresión postictal y la disforia interictal, también tendrían un papel relevante

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

(Blummer 1995). La epilepsia puede ser un factor de riesgo para la depresión (Blummer 2002, Kanner 2006, Fazel 2013) y el comportamiento suicida y la depresión puede ser un factor de riesgo para el inicio de epilepsia (Hesdorffer 2006, Fazel 2013).

Sin embargo, en un estudio poblacional de pacientes con epilepsia realizado en Dinamarca, Christensen y cols. (2007) encontraron un aumento del riesgo de suicidio asociado con epilepsia incluso entre pacientes que no tenían historia registrada de enfermedad psiquiátrica, y aunque parte de este incremento podría explicarse por una falta de registro de trastornos psiquiátricos "más leves" o por fallos en la recogida de los datos, la epilepsia también incrementa el riesgo de suicidio entre las personas con trastornos psiquiátricos, es decir, que aquellos pacientes psiquiátricos que además sufren epilepsia tienen mayor riesgo de suicidio que los que no la sufren, incluso cuando las diferencias demográficas y los factores socioeconómicos son considerados. Esto sugiere que la epilepsia tiene un efecto independiente sobre el riesgo de suicidio. Este investigador encontró como factor de riesgo para el suicidio el diagnóstico reciente de epilepsia (6 primeros meses).

En contraposición, Kwon y cols. (2011) realizaron un estudio en Canadá que no demostró aumento ni en el riesgo de suicidio ni de sufrir accidentes de tráfico por la comorbilidad psiquiátrica una vez que se realizaban las correspondientes correcciones, por lo que la epilepsia no sería un factor independiente en ambos casos, aunque sí lo resultó para el riesgo de sufrir lesiones por terceros.

Recientemente, Fazel y cols. llevaron a cabo un importante estudio entre la población sueca para investigar el papel de la comorbilidad psiquiátrica en la mortalidad prematura por epilepsia, tanto para las causas externas de muerte (suicidio y accidentes de cualquier tipo) como para todas las demás causas (Fazel 2013). Este estudio ha sido clarificador en muchos otros aspectos.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Informó que los epilépticos hasta los 56 años tenían 11 veces más probabilidad de muerte prematura que la población general. El 15,8% de las muertes se debía a las causas externas y la probabilidad de muerte prematura por suicidio era 2,9 veces mayor que en el grupo control y por accidentes era 3,6. Este trabajo encontró que la epilepsia es un factor de riesgo independiente para el suicidio y para todas las causas de muerte. Además, confirmó que los pacientes epilépticos tienen más comorbilidad psiquiátrica, especialmente depresión, y consumen más drogas. También mostró que los pacientes epilépticos y con comorbilidad psiquiátrica, tenían un incremento muy significativo de la mortalidad. Se identificó comorbilidad psiquiátrica en el 75,2% de las personas que murieron por causas externas. Además es el primer trabajo que reconoce la asociación muy significativa entre consumo de drogas y el suicidio en pacientes epilépticos. Los autores concluyen que reducir la mortalidad prematura debida a las causas externas de muerte debería ser una prioridad en el manejo de la epilepsia, ya que indudablemente podemos influir en el curso de la comorbilidad psiquiátrica. Este trabajo ha influido decisivamente en nuestra comprensión de la mortalidad en los pacientes epilépticos por tratarse de un estudio basado en la población general sueca, con valoración de casi 70.000 pacientes epilépticos nacidos entre 1954 y 2009, comparados con más de 660.000 controles de la población general ajustados por edad y sexo y 81.000 familiares. Además de la gran potencia del estudio, permite soslayar los problemas de sesgo relacionados con potenciales factores de confusión, como son los ambientales y los genéticos.

Así pues, en la actualidad parece claramente establecido que la epilepsia es un factor de riesgo independiente para el suicidio y que los trastornos psiquiátricos concomitantes aumentan ese riesgo. A pesar de conocer que la prevalencia de los trastornos psiquiátricos entre los pacientes epilépticos es muy elevada, frecuentemente pasa inadvertida y no es tratada (Kanner 2006, Bell 2009b, Mula 2013a), siendo la posibilidad del suicidio su consecuencia más devastadora. En un estudio realizado por Boylan entre pacientes con epilepsia refractaria, encontró que sólo se diagnosticó a un 37% de depresión, cuando

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

cumplían criterios el 54% de los pacientes, y el porcentaje tratado era aun inferior, del orden del 17% (Boylan 2004). Los expertos recomiendan que todos los pacientes con epilepsia sean evaluados rutinariamente desde el punto de vista psiquiátrico (Jones 2003, Bell 2009b, García-Morales 2008, Hesdorffer 2009, Mula 2013b), de modo que se puedan identificar precozmente los trastornos depresivos, por ansiedad o psicóticos que, además de restar calidad de vida, suponen un riesgo de suicidio.

En el estudio de casos-controles realizado en Suecia por Nilsson para investigar los factores que aumentan el riesgo de suicidio en pacientes epilépticos, se encontró que la enfermedad psiquiátrica incrementaba 9 veces el riesgo de suicidio y existía una fuerte asociación entre suicidio e inicio de la epilepsia a edad temprana, particularmente en la adolescencia, y con el uso de antipsicóticos; pero no encontró ninguna relación entre la duración de la epilepsia, su severidad, algún fármaco en particular o alguna etiología de la epilepsia (Nilsson 2002). Sin embargo, algunos investigadores informan de un riesgo especialmente elevado para los pacientes que sufren epilepsia del lóbulo temporal y para los que se han sometido a cirugía de la epilepsia (Harris 1997, Blumer 2002, Gaitatzis 2004b). Los resultados del estudio de Bell (2009a) lo confirman, en virtud de las TME encontradas.

De forma general, se ha establecido que el **perfil del paciente epiléptico que se suicida** es el de un individuo con una epilepsia de inicio temprano (especialmente durante la adolescencia) pero no especialmente severa, con comorbilidad psiquiátrica y quizás un inadecuado seguimiento neurológico (Barraclough 1987, Nilsson 2002). Se ha sugerido que una elección de la terapia antiepiléptica adecuada incluiría el tratamiento con CBZ o VPA como fármacos de primera elección en pacientes con trastornos del humor, evitando el TPM y el LEV en estos casos (Verrotti 2008). Se recomienda el tratamiento antidepresivo, especialmente con los inhibidores de recaptación de serotonina en adultos.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Recordaremos brevemente los casos, para identificar los factores de riesgo que concurrían en nuestros 2 pacientes que fallecieron por suicidio.

> Uno de los pacientes era un varón de 29 años, con una epilepsia sintomática remota de origen connatal, de inicio en la infancia, con déficit neurológico asociado; continuaba con crisis focales secundariamente generalizadas, a pesar del tratamiento con TPM, OXC y CLB; recientemente se había suspendido VPA. En su historia clínica no hace referencia a la presentación de síntomas psiquiátricos (depresión, ansiedad, distimia, psicosis…) ni a la toma de psicofármacos.
>
> El otro paciente era un varón de 67 años, diagnosticado de epilepsia generalizada idiopática, de inicio a los 14 años; pocos años después desarrolló una psicosis esquizofrénica; sufría crisis generalizadas tonicoclónicas, tratadas con VPA, con control incompleto; la última crisis ocurrió unos meses antes del fallecimiento; en la época de la muerte manifestaba clínica delirante, recibía tratamiento con neurolépticos y seguía revisiones regladas por Salud Mental.

En los 2 pacientes de nuestra serie coincide el inicio temprano de la epilepsia. Uno de ellos estaba diagnosticado de psicosis y realizaba seguimiento por Psiquiatría regularmente, además de usar VPA como fármaco antiepiléptico, lo que teóricamente parece adecuado. El otro paciente no tenía antecedentes psiquiátricos registrados en la historia clínica, sin que podamos asegurar que no se trate de un fallo en la recogida de la información clínica y no se hubiese consignado, al tratarse de un estudio retrospectivo, o bien no se hubiese investigado la presencia de síntomas psiquiátricos; aunque tomaba TPM y se había suprimido recientemente el VPA, no tenemos constancia de que padeciese trastorno psiquiátrico, por lo que la decisión no se podría juzgar desacertada. Parece conveniente registrar expresamente la presencia o no de la comorbilidad psiquiátrica.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Aunque las muertes por suicidio en nuestro estudio son muy pocas y están en un rango similar al de la población general, es necesario **extremar la atención para detectar los pacientes en riesgo**, con una intervención activa en las visitas médicas, indagando sobre la presencia de síntomas depresivos o psicóticos no referidos por el paciente de forma espontánea. Se ha propuesto el uso de instrumentos de screening para identificar episodios depresivos mayores y trastornos de ansiedad, que permitan el diagnóstico precoz de estos trastornos en pacientes epilépticos. Uno de ellos sería el *Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy*, con 6 ítems, de autocumplimentación y disponible en español. Se desarrolló específicamente para identificar trastornos depresivos mayores en pacientes epilépticos y se cumplimenta en menos de 3 minutos (Gilliam 2006). Predecir un suicidio es un problema extraordinariamente difícil y sólo si somos conscientes de la necesidad de identificar los trastornos psiquiátricos, a veces poco manifiestos, y el resto de factores de riesgo podremos realizar un tratamiento precoz y poner en marcha las intervenciones necesarias con el fin de que no desemboquen en muertes potencialmente evitables, y por tanto, intolerables.

En 2008, la FDA lanzó una alerta a los profesionales sanitarios respecto al **aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida en personas tratadas con fármacos antiepilépticos** (FDA 2008a, FDA 2008b). Se basó en un meta-análisis de 11 ensayos multicéntricos, controlados con placebo y aleatorizados, aunque el estudio adolecía de fallos metodológicos significativos (Mula 2013b). Esto provocó que se realizara un notable número de estudios en los años siguientes (Hesdorffer 2006, Andersohn 2010, Arana 2010, Patorno 2010), con resultados contradictorios, aunque en cualquier caso parece que sería muy bajo el riesgo de suicidio en relación con el consumo de fármacos antiepilépticos. Un consenso de expertos de la ILAE publicó sus recomendaciones respecto al uso de fármacos antiepilépticos en pacientes con riesgo de suicidio (Mula 2013b). Entre sus conclusiones establecieron que a pesar de ese posible riesgo (Mula 2013a), los fármacos antiepilépticos son la

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

base del tratamiento de estos pacientes, de modo que el riesgo de no iniciar o interrumpir un tratamiento antiepiléptico conlleva unos daños muchos mayores, incluida la posibilidad de muerte del paciente (Bagary 2011, Mula 2013a, Mula 2013b). Otros estudios recientes confirman la imposibilidad para establecer una asociación evidente entre el uso de fármacos antiepilépticos y el riesgo de suicidio por la heterogeneidad en los estudios desde el punto de vista clínico y metodológico (Ferrer 2014).

6.2.4. Accidentes.

En nuestro estudio hemos encontrado tres muertes por accidentes relacionados directamente con las crisis epilépticas: 2 muertes por aspiración significativa y 1 por traumatismo craneoencefálico. Esto supone el 2% de todas las muertes. Se produjeron otras 4 muertes por accidente, que aparentemente no tenían relación temporal con la ocurrencia de crisis. La mayoría de los estudios referenciados no distingue entre las muertes ocurridas por accidentes producidos en el contexto de una crisis epiléptica y las muertes por accidentes en los que no es evidente esta circunstancia.

Consideramos que la decisión de incluir a todos los accidentes como causas de muerte directamente relacionadas con la epilepsia se debe a la dificultad de determinar si el accidente se produjo en el contexto de una crisis, convulsiva o no, o si pudo estar influida por los efectos secundarios de la medicación. La práctica totalidad de los estudios realizados a nivel mundial los consideran así. La metodología de nuestro estudio, con una investigación exhaustiva de las circunstancias en las que se produjeron las muertes, nos permite aproximarnos en la mayoría de los casos a la causa real del fallecimiento. En los trabajos que sólo utilizan el certificado de defunción para conocer la causa del fallecimiento es muy improbable que pueda realizar tal aproximación. Incluso algunos estudios realizados en centros terciarios de

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

asistencia, en los que es más probable conocer con exactitud las circunstancias de la muerte, no realizan la distinción entre accidentes acontecidos en el contexto de una crisis epiléptica o no. Es cierto, no obstante, que resulta muy difícil establecer con absoluta certeza que los efectos secundarios de la medicación no influyeron negativamente en el estado cognitivo o de alerta del paciente. Como tampoco es posible casi nunca asegurar que no se produjo el accidente en el contexto de una crisis focal, a veces poco evidente para un observador. Por tanto, incluiremos los 4 pacientes fallecidos en nuestra serie por accidentes aparentemente fortuitos, aunque sin una certeza absoluta, dentro de este grupo de muertes por epilepsia, para poder realizar las comparaciones oportunas con el resto de trabajos realizados a nivel mundial.

Esto supone 7 muertes por accidente, que corresponde al 4,6% del total de los fallecimientos. Una vez más, de modo similar a lo que ocurre con otras causas de muerte atribuibles directamente a la epilepsia, la mortalidad proporcional por accidentes está en la horquilla de los estudios basados en la población general. Como ya hemos hecho referencia al hablar de los suicidios, algunos investigadores ofrecen conjuntamente los datos referidos a accidentes y suicidios como “causas externas”, lo que dificulta el análisis de los datos. En nuestro estudio, la mortalidad proporcional para las causas externas es de 5,91%, correspondiendo 4,6% a los accidentes y 1,3% al suicidio. La TME para ambas causas consideradas conjuntamente es de 1,68 (IC 95% 0,77-3,19), pero mientras que para los accidentes la TME es 1,90 (IC 95% 0,76-3,92) para el suicidio es de 1,2 (0,13-4,33) (tabla 18). No son concluyentes los resultados en ninguno de los conceptos.

En los estudios basados en la comunidad, las muertes por accidentes suponen entre el 1,2 y el 6,5 %. Cockerell y Lindsten no informaron de ninguna muerte por accidente o suicidio. Loiseau comunicó una muerte por accidente y otra por suicidio.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Sin embargo, Hauser encontró una TME elevada, de 2,4 (IC 95% 1,3-3,7). Rafnsson halló una TME de 2,84 (IC 95% 1,2-5,6) para los varones por accidente, pero no estaba elevada para las mujeres.

En el estudio realizado en una población prevalente rural china (Ding 2006), la principal causa de muerte a los dos años de seguimiento eran los accidentes y las lesiones por daño infligido por uno mismo o por otros (37% de las muertes), correspondiendo el 25,6% a los accidentes. En el estudio del mismo grupo a los 6 años de seguimiento, la mortalidad proporcional era de 13,6% para el ahogamiento, 5,8% el suicidio, 2,4% para las quemaduras, igual para las caídas y 1,5 para los traumatismos (25,7% de muertes por causas no naturales). Llama la atención la altísima proporción de muertes por ahogamiento. Esto refleja el ambiente rural con grandes lagos y ríos donde se realizó el estudio, en áreas económicamente deprimidas. Las TME estaban elevadas para todas las causas externas, sobre todo para el ahogamiento (TME a los 6 años de 39,0; IC 95% 26,5-55,5)

En poblaciones seleccionadas, la mortalidad proporcional de los accidentes es mayor en general, aunque oscilan mucho entre el 7,2 y el 42% (White 1979, Iivanainen 1979, Shackleton 1999). Klenerman informó de 2 muertes por ahogamiento, 1 por traumatismo y 6 por aspiración o asfixia en relación con crisis epilépticas. El estudio sueco de Nilsson informa de una TME para toda las causas externas de 5,6 (IC 95% 5,0-6,3), incluido el suicidio. Sin embargo, hace un desglose para los diferentes tipos de accidente, estando la TME elevada en todos los casos, aunque para los accidentes de tráfico no alcanza la significación estadística. Shackleton encuentra una TME elevada para todos los accidentes, pero la más baja corresponde a los accidentes de tráfico.
El estudio escocés de Mohanraj informó de una mortalidad proporcional por accidente del 4,4%, con una TME de 2,6 (IC 95% 1,4-4,4). El estudio austríaco de Trinca contempla conjuntamente las muertes por accidente y suicidio, bajo el

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

epígrafe “causas externas” de modo que la mortalidad proporcional para ambas es del 9%, con una TME de 2,2 (IC 95% 1,6-2,9) a 4,8 (IC 95% 2,8-7,7).

Como se ha sugerido por los datos aportados, parece que existe una cierta tendencia a que la mortalidad por accidentes de tráfico sea superponible a la de la población general o esté escasamente elevada. Así parecen corroborarlo el estudio realizado por Sheth en Estados Unidos. Un estudio español realizado en la provincia de Madrid entre 2006 y 2007 para investigar la incidencia de los factores de salud en los accidentes de tráfico detectó epilepsia y depresión en el 2,8% de los 162 accidentes de tráfico ocurridos en 2007 que precisaron atención de los servicios de urgencias, si bien no especifican si los pacientes epilépticos sufrían una epilepsia activa o estaban en remisión, si los accidentes ocurrieron en el contexto de una crisis epiléptica, tomaban o no medicación o si incumplían la legislación vigente respecto a la conducción de vehículos a motor por los pacientes epilépticos (Kanaan 2009). No obstante, hay que tener en consideración que los pacientes pueden ocultar su condición de epilépticos o de padecimiento de crisis recientes para evitar las limitaciones que esto impone a sus permisos de conducción, con la consiguiente infravaloración de su relevancia en los accidentes de tráfico, especialmente en aquellos con resultado de muerte.

Nuevamente constatamos los defectos en la certificación de la muerte. Se hace constar el antecedente de epilepsia en 3 de las 5 autopsias realizadas a los pacientes fallecidos por accidente. De los 2 casos sin autopsia, en 1 se atribuyó la muerte a la epilepsia en el certificado de defunción y en el informe de mortalidad y en el otro sólo se menciona como antecedente en el informe de mortalidad hospitalario, pero no aparece en el certificado de defunción.

Se han realizado diversas aproximaciones para identificar los factores que podrían aumentar el riesgo de sufrir accidentes entre los pacientes epilépticos, con el objeto de diseñar estrategias de protección, como los trabajos

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

de Spitz (1994, 1998). El número de crisis y la pérdida de conciencia durante las mismas son los 2 únicos factores que se han hallado de forma más consistente. Por lo que respecta a los posibles factores de riesgo relacionados con la ocurrencia de accidentes fatales, el estudio de Lawn y cols. (2004), realizado en la población de Rochester, con un diseño incidente, identificó como único factor de riesgo la frecuencia de las crisis, y no registró ningún caso de muerte; confirmó la levedad de las lesiones producidas en relación con las crisis epilépticas. El estudio realizado en Islandia por Rafnsson y publicado en 2001 encontró que las personas con epilepsia sintomática remota tenían un riesgo más elevado que aquellas con epilepsias idiopáticas o criptogénicas (TME 7,3 frente a 1,8).

En este sentido es interesante analizar los factores que concurrieron en los pacientes fallecidos por accidente en nuestro trabajo, repasando brevemente los casos.

> Los pacientes fallecidos por aspiración eran una mujer de 54 y un hombre de 65 años, ambos afectos de epilepsia sintomática remota, de origen postraumático por una agresión e inicio en la edad adulta en el primer caso, y de origen connatal e inicio en la adolescencia en el segundo; en ambos casos la epilepsia era farmacorresistente, en biterapia en el momento del fallecimiento, con crisis focales temporales con generalización secundaria en el primer caso y crisis también focales con desconexión del medio pero sin generalización en el segundo, mensuales, con antecedentes de SE convulsivo y no convulsivo, respectivamente; los 2 pacientes acarreaban un déficit motor secundario a la misma causa de la epilepsia. Como dato significativo, la 1ª paciente sufría una psicosis (trastorno bipolar). Ambos pacientes fallecieron en el hospital, los dos por sepsis de origen respiratorio por neumonía por aspiración significativa; la primera paciente acudió al hospital por haber sufrido varias crisis generalizadas, la última ocurrida en urgencias, y el segundo paciente tras un SE convulsivo, resuelto.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

El tercer caso era una mujer de 44 años, con una epilepsia sintomática remota connatal, con crisis focales con y sin desconexión del medio y secundariamente generalizadas, farmacorresistente, en triterapia en el momento del fallecimiento, que fue encontrada muerta en el cuarto de baño; presentaba un traumatismo craneoencefálico y signos de una posible crisis convulsiva. El forense atribuyó la causa de muerte al traumatismo, en virtud de los resultados de la autopsia.

Con respecto a los 4 pacientes que fallecieron por accidente sin clara evidencia de relación con una crisis epiléptica, comentaremos que eran varones, entre 32 y 53 años, todos afectos de epilepsias focales, 3 sintomáticas y una criptogénica. Todos los pacientes habían sufrido crisis en el ultimo año, incluso en el último mes, a pesar de lo cual uno falleció por precipitación mientras trabajaba como albañil y otro conducía y tuvo un accidente con su motocicleta; el tercer paciente falleció por una caída accidental con traumatismo craneoencefálico y fractura de base del cráneo y el otro fue atropellado sin que se conozcan las circunstancias que concurrieron. En ningún caso se ha recogido evidencia en las historias clínicas ni en el informe de la autopsia de que el accidente coincidiera con una crisis epiléptica; no se puede asegurar que alguno de los pacientes no hubiera tenido una crisis no percibida por los testigos en el momento del accidente; tampoco podemos descartar con rotundidad que no hayan influido los medicamentos que tomaban los pacientes en su estado cognitivo o de alerta. Los 4 pacientes realizaban tratamiento, 2 en monoterapia y 2 en biterapia.

Como podemos comprobar, todos nuestros pacientes sufrían epilepsias sintomáticas, menos uno que estaba diagnosticado de epilepsia criptogénica, en el mismo sentido que informaba Rafnsson en su trabajo. Además, ninguno de nuestros pacientes estaba en remisión, sino que continuaban sufriendo una epilepsia activa, con desconexión del medio, lo que concuerda con la observación de los trabajos de Lawn y Spitz.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Como medidas para reducir el riesgo de accidentes y, consecuentemente de muerte, se ha propuesto el tratamiento enérgico de las crisis, evitar la ataxia inducida por los fármacos antiepilépticos, evitar el baño sin supervisión y las alturas, minimizar las situaciones que predisponen a quemaduras y utilizar casco, en casos seleccionados.

El hecho de que en nuestra serie 2 pacientes estuviesen realizando actividades con claro riesgo de lesiones graves o muerte en caso de sufrir una crisis con pérdida de conciencia, esto es, trabajo en altura y conducción de una motocicleta, nos hace plantearnos la necesidad de alertar más insistentemente a nuestros pacientes de estos riesgos, como parte habitual de nuestras recomendaciones y tratamiento en la clínica diaria. También es responsabilidad del neurólogo informar sobre la normativa vigente en materia de conducción de vehículos de motor. En España, la epilepsia no es enfermedad de declaración obligatoria por parte del facultativo responsable del paciente, aunque las recomendaciones de los expertos apuntan a que se debe dejar constancia en la historia clínica del paciente de que se han hecho las indicaciones oportunas, con objeto de evitar problemas de índole médico-legal. Aunque es norma de nuestro Servicio de Neurología informar a los pacientes en ambos aspectos, en estos dos casos no se había consignado en la historia.

7. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO.

El Servicio de Neurología de nuestro hospital es el único que dispone de una Consulta Especializada de Epilepsia para la asistencia pública en nuestra área de población durante el periodo de realización del estudio, pero no es el único que atiende a pacientes diagnosticados de epilepsia. Por tanto, no es un estudio poblacional, ya que no estarían incluidos la casi totalidad de los pacientes afectados Esto supone una limitación para poder extrapolar directamente los resultados sobre mortalidad obtenidos en nuestro estudio

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

hospitalario a la totalidad de la población epiléptica de Málaga. Sin embargo, no es limitación, en modo alguno, para conocer el riesgo de muerte prematura de una población hospitalaria de pacientes crónicos que frecuenta una consulta monográfica con nuestras características, y que es nuestra práctica habitual.

Aunque no existe limitación para remitir a los pacientes epilépticos de nuestra área a la Consulta de Epilepsia, es lógico pensar que aquellos pacientes con epilepsias de expresión más leve pueden no ser remitidos al neurólogo, por lo que siempre existirá una cierta selección de los pacientes hacia casos más severos.

Otra limitación de este estudio es el sesgo en la valoración de la mortalidad inicial en los primeros años tras el diagnóstico, al tratarse de una población prevalente e incidente, en la que estarían menos representadas algunas de las causas sintomáticas progresivas de epilepsia. En nuestra población esto afectaría, fundamentalmente, a los tumores primarios del SNC, por ser una patología derivada a otro centro hospitalario de la ciudad, como ya hemos explicado.

Dado que no conocíamos para la totalidad de la cohorte la edad al inicio de la epilepsia, el tiempo de evolución y la severidad de la epilepsia en función de la presencia o no de crisis y su número, no hemos podido analizar estos parámetros como factores de riesgo para la mortalidad.

Entre sus fortalezas se cuenta la precisión en el diagnóstico de la epilepsia e investigación exhaustiva para determinar la causa de la muerte.

Podemos asegurar que hemos medido la mortalidad en epilepsia, con una probabilidad pequeña de diagnosticar erróneamente como epilépticos a los pacientes incluidos en el estudio. Además, en la casi totalidad de los pacientes

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

se utilizaron las pruebas de imagen y neurofisiológicas necesarias para realizar el diagnóstico certero de la epilepsia así como el diagnóstico etiológico.

Con nuestro método para obtener los datos de mortalidad, podemos tener la seguridad de haber identificado la casi totalidad de las muertes en nuestra población en estudio ocurridas en España. Sin embargo, no habremos podido identificar los pacientes que han emigrado y fallecido en el extranjero.

El hecho de que sólo se haya producido una pérdida de 35 pacientes (1,9% de la muestra), la mayoría presumiblemente por motivos administrativos y no por motivos médicos, refuerza el valor de los resultados.

Para determinar la causa precisa de cada muerte no nos hemos limitado a recoger los datos del certificado de defunción, sino que los hemos revisado y contrastado al menos con otra fuente más información (informe de mortalidad hospitalario, informe de los médicos de familia, familiares, historia recogida de los médicos de atención primaria y de la Consulta de Epilepsia de nuestro hospital).

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Publicaciones y Divulgación Científica

CONCLUSIONES

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Publicaciones y Divulgación Científica

1. La revisión bibliográfica realizada nos permite afirmar que nuestro trabajo es el primer estudio epidemiológico de mortalidad en epilepsia realizado en España y en los países situados al sur de Europa.

2. El estudio epidemiológico realizado nos permite concluir que el patrón de mortalidad identificado en nuestra consulta hospitalaria específica de epilepsia, muestra lo siguiente:

- Los pacientes diagnosticados de epilepsia tienen una mayor tasa de mortalidad estandarizada (en torno al doble). Este incremento de mortalidad es mayor en los varones y en los grupos de edad más jóvenes.

- Existe un aumento de mortalidad para todos los tipos de epilepsia y para las epilepsias sintomáticas, tanto progresivas como de causa remota.

- La mayoría de las muertes se debe a causas naturales y no atribuibles directamente a la epilepsia, siendo las causas respiratorias las que muestran una mayor tasa de mortalidad estandarizada.

3. El patrón de mortalidad encontrado en nuestro trabajo se aproxima al comunicado por la mayoría de los investigadores de países desarrollados, especialmente por los que realizaron estudios con un diseño semejante al nuestro.
La ausencia de selección de los casos en función de su severidad en nuestra área hace que el perfil de mortalidad atribuible directamente a la epilepsia sea similar al de los estudios de mortalidad en epilepsia realizados en la población general.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

4. Los neurólogos, en general, y sobre todo los que nos dedicamos fundamentalmente a la epilepsia, debemos tomar conciencia en nuestro medio de que los pacientes epilépticos tienen una tasa de mortalidad aumentada respecto a la población general y que podría reducirse actuando especialmente sobre las muertes atribuibles directamente a la epilepsia, para lo cual es preciso:

- Identificar los pacientes en riesgo de muerte súbita y accidentes, y alertar y educar en las posibilidades de evitación tanto a los pacientes como a sus familias.

- Tratar enérgicamente las crisis epilépticas, procurando su remisión completa, para minimizar el riesgo de muerte súbita en epilepsia y de muerte por status epiléptico.

- Informar a los forenses para que puedan identificar la muerte súbita en epilepsia como causa de muerte en pacientes epilépticos y así contribuir a su conocimiento.

5. Los neurólogos debemos promover a nivel institucional una mayor colaboración con las administraciones públicas, para establecer los cauces burocráticos y judiciales que posibiliten los estudios clínicos y epidemiológicos rigurosos que permitan avanzar en el conocimiento de la enfermedad, la muerte y sus causas en general, y en epilepsia en particular.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

BIBLIOGRAFÍA

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Publicaciones y Divulgación Científica

Adelow C, Ahlbom A, Feychting M, Johnsson F, Schwartzbaum J, Tomson T. Epilepsy as a risk factor for cancer. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:784-6.

Alstrom CH. A study of epilepsy in its clinical, social and genetic aspects. Acta Psychiatr Neurol 1950;63 Suppl 53:1-284.

Andersohn F, Schade R, Willich SN, Garbe E. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behaviour. Neurology 2010;75:335-40.

Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB. Heart disease mortality and morbidity in patients with epilepsy. Epilepsia 1984;25:699-704.

Arana A, Wentworth CE, Ayuso-Mateos JL, Arellano FM. Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. N Engl J Med 2010;363:542-51.

Aspray TJ. The use of verbal autopsy in attributing cause of death from epilepsy. Epilepsia 2005;46 Suppl 11:15-17.

Bagary M. Epilepsy, antiepileptic drugs and suicidality. Curr Opin Neurol 2011;24:177-182.

Barraclough BM. The suicide rate of epilepsy. Acta Psychiatr Scand 1987;76:339-45.

Bateman LM, Spitz M, Seyal M. Ictal hypoventilation contributes to cardiac arrhythmia and SUDEP: report on two deaths in video-EEG-monitored patients. Epilepsia 2010;51:916-20.

Bauer S, Cepok S, Todorova-Rudolph A, Nowak M, Köller M, Lorenz R, et al. Etiology and site of temporal lobe epilepsy influence postictal cytokine release. Epilepsy Res 2009;86:82-8.

Beghi E, Cornaggia C. The RESt-1 Group. Morbidity and accidents in patients with epilepsy: results from a European cohort study. Epilepsia 2002;43:1076-83.

Beghi E, Sander JW. Epilepsy and driving. Br Med J 2005;331:60-1.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. Epilepsia 2010;51:671-5.

Bell GS, Gaitatzis A, Johnson AL, Sander JW. Predictive value of death certification in the case ascertainment of epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:756-8.

Bell GS, Gaitatzis A, Bell C, Johnson A, Sander JW. Suicide in people with epilepsy: How great is the risk? Epilepsia 2009a;50:1933-1942.

Bell GS, Sander JW. Suicide and epilepsy. Curr Opinion in Neurology 2009b;22:174-8.

Beran RG, Weber S, Sungaran R, Venn N, Hung A. Review of the legal obligations of the doctor to discuss Sudden Unexplained Death in Epilepsy (SUDEP): a cohort controlled comparative cross-matched study in an outpatient epilepsy clinic. Seizure 2004;13:523-8.

Berg AT, Bercovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. Epilepsia 2010;51:676-85.

Berg A, Nickels K, Wirrell E, Rios C, Geerts A, Callenbach M, Arts W, Camfield P, Camfield C. The risk and causes of death in childhood-onset epilepsy: A 4-study collaboration. Epilepsy curr 2013;3:67-8.

Birnbach CD, Wilensky AJ, Dodril CB. Predictors of early mortality and sudden death in epilepsy: a multidisciplinary approach. J Epilepsy 1991;4:11-17.

Blumer D, Montouris G, Hermann B. Psychiatric morbidity in seizure patients on a neurodiagnostic monitoring unit. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1995;7:445-56.

Blumer D, Montouris G, Davies K, Wuler A, Phillips B, Herman B. Suicide in epilepsy: psychopathology, pathogenesis and prevention. Epilepsy Behav 2002;3:232-41.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. Neurology 2004;62:258-61.

Callaghan B, Choi H, Schlesinger M, Rodemer W, Pollard J, Hesdorffer DC, Hauser WA, French J. Increased mortality persists in an adult drug-resistant epilepsy prevalence cohort. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Feb 19. doi: 10.1136/jnnp-2013-307074. PubMed PMID: 24554102.

Camfield CS, Camfield PR, Veugelers PJ. Death in children with epilepsy: a population-based study. Lancet 2002;359:1891-5

Carpio A. The Ecuadorian study of prognosis of epilepsy. In: Jallon P, Berg A, Dulac O, Hauser A, editors. Prognosis of epilepsies. Paris: John Libbey; 2003. p. 85-101.

Carpio A, Bharucha NE, Jallon E, Beghi E, Campostrini R, Zorzetto S, Mounkoro PP. Mortality of epilepsy in developing countries. Epilepsia 2005;46 Suppl 11: 8-32.

Casas-Fernández C. Un análisis crítico de la nueva clasificación de las epilepsias y crisis epilépticas de la ILAE. Rev Neurol 2012; 54 Suppl 3:7-18.

Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, et al. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. Lancet Neurol 2007;6:693-8.

Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Hart YM, Goodridge DM, Shorvon SD. Mortality from epilepsy: results from a prospective population-based study. Lancet 1994;344:918-21.

Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Shorvon SD. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. Epilepsia 1997;38:31-46.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electrographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 1981;22:489-501.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1985;26:268-278.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989;30:389–99.

Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Epilepsia 1993;34:592-6.

Day SM, Wu YW, Strauss DJ, Shavelle RM, Reynolds RJ. Causes of death in remote symptomatic epilepsy. Neurology 2005;65:216-22.

DeLorenzo RJ, Garnett, LK, Towne, AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Morton L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. Neurology 1996;46:1029-35.

Devilat M, G. Rivera G, Gómez V, Sepúlveda JP. Mortalidad en niños con epilepsia. Estudio clínico prospectivo. Rev Neurol 2004;38:607-614.

Di Gennaro G, Quarato PP, Sebastiano F, Esposito V, Onorati P, Grammaldo LG, et al. Ictal heart rate increase precedes EEG discharge in drug-resistant mesial temporal lobe seizures. Clin Neurophysiol 2004;115:1169-77.

Diekema DS, Quan L, Holt VL. Epilepsy as a risk factor for submersion injury in children. Pediatrics 1993;91:612–6.

Ding D, Wang W, Wu J, Ma G, Dai X, Yang B, et al. Premature mortality in people with epilepsy in rural China: a prospective study. Lancet Neurol 2006;5:823-7.

Ding D, Wang W, Wu J, Yang H, Li S, Dai X, et al. Premature mortality risk in people with convulsive epilepsy: long follow-up of a cohort in rural China. Epilepsia 2013;54:512-17.

Diop AG, Hesdorffer DC, Logroscino G, Hauser WA. Epilepsy and mortality in Africa: a review of the literature. Epilepsia 2005;46 Suppl 11:33-5.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia 2001;42:796-803.

Engel J. Report of the ILAE Classification Core Group. Epilepsia 2006;47:1558-68.

Espinosa PS, Lee JW, Tedrow UB, Bromfield EB, Dworetzky BA. Sudden unexpected near death in epilepsy: malignant arrhythmia from a partial seizure. Neurology 2009;72:1702-3.

Fazel S, Wolf A, Längström N, Newton CH, Lichtenstein F. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study . Lancet 2013;382:1646-54.

Ferrer P, Ballarín E, Sabaté M, Vidal X, Rottenkolber M, Amelio J, Hasford J, Schmiedl, Ibáñez L. Antiepileptic drugs and suicide: a systematic review of adverse effects. Neuroepidemiology 2014;42:107-20.

FDA. (2008a) Antiepileptic drugs and suicidality. Available at: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4372b1-01-FDA.pdf.

FDA. (2008b) Information for healthcare professionals: suicidal behaviour and ideation and antiepileptic drugs. Available at: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100192.html

Ficker DM, So EL, Shen WK, Annegers JF, O'Brien PC, Cascino GD, et al. Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. Neurology 1998;1:1270-4.

Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia 2005;46:470-2.

Fisher RS, Leppik I. Debate: When does a seizure imply epilepsy? Epilepsia 2008;49 Suppl 9:7-12.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Fisher RS. What is a classification essay? Epilepsia 2010;51:714-5.

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. A practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia 2014;55:475-82.

Forsgren L, Edvinsson SO, Blomquist HK, Heijbelcand J, Sidenvallc R. Epilepsy in a population of mentally retarded children and adults. Epilepsy Res 1990;6:234-248.

Forsgren L, Edvinsson SO, Nyström L, Blomquist HK. Influence of epilepsy on mortality in mental retardation: an epidemiologic study. Epilepsia 1996;37:956–63.

Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E, Sander JW, Sillanpää M, Tomson T. Mortality of epilepsy in developed countries: a review. Epilepsia 2005a;46 Suppl 11:18-27.

Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe: a systematic review. Eur J Neurol 2005b;12:245-53.

Friedman D, Donner EJ, Stephens D, Wright C, Devinsky O. Sudden Unexpected death in epilepsy: knowledge and experience among U.S. and Canadian neurologists. Epilepsy Behav 2014;35:13-8.

Gaitatzis A, Sander JW. The mortality of epilepsy revisited. Epileptic Disord 2004a;6:3-13.

Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. Acta Neurol Scand 2004b;110:207-20.

García-Martín G, Pérez-Errazquin F, Chamorro-Muñoz MI, Romero-Acebal M, Martin-Reyes G, Dawid-Milner MS. Prevalence and clinical characteristics of epilepsy in the South of Spain. Epilepsy Res 2012;102:100-108.

García-Morales I, de la Peña-Mayor P, Kanner AM. Psychiatric comorbidities in epilepsy: identification and treatment. Neurologist 2008;14:S15-25.

García-Ramos R, García-Pastor A, Masjuan J, Sánchez C, Gil A. FEEN: Informe sociosanitario FEEN sobre la epilepsia en España. Neurologia 2011;26:548-55.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. Epilepsia 1970;11:102-13.

Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. Lancet Neurol 2006;5:399-405.

Goldacre MJ. Cause-specific mortality: understanding uncertain tips of the disease iceberg. J Epidemiol Community Health 1993;47:491-6.

Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. Br J Psychiatry 1997;170:205-28.

Hart YM, Sander JWAS, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy and Epileptic Seizures: objectives and study methodology of the largest reported prospective cohort study of epilepsy. Neuroepidemiology 1989;8:221-7.

Harvey AS, Nolan T, Carlin JB. Community-based study of mortality in children with epilepsy. Epilepsia 1993;34:597-603.

Hashimoto K, Fukushima Y, Saito F, Wada K. Mortality and cause of death in patients with epilepsy over 16 years of age. Jpn J Psychiatry Neurol 1989;43:546-7.

Hauser WA, Annegers JF, Elveback LR. Mortality in patients with epilepsy. Epilepsia 1980;21:399-412.

Hennessy MJ, Langan Y, Elwes RD, Binnie CD, Polkey CE, Nashef L. study of mortality after temporal lobe epilepsy surgery. Neurology 1999;53:1276-83.

Henriksen PB, Juul-Jensen P, Lund M. The mortality of epileptics. Acta Neurol Scand 1967; 43 Suppl 31:164+.

Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. Ann Neurol 2006;59:35-41.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Hesdorffer DC, Kanner AM. The FDA alert on suicidality and antiepileptic drugs: fire or false alarm? Epilepsia 2009;50:978-86.

Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, et al. ILAE Commission on Epidemiology; Subcommission on Mortality. Combined analysis of risk factors for SUDEP. Epilepsia 2011;52:1150–9.

Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, et al. ILAE Commission on Epidemiology (Subcommission on Mortality). Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. Epilepsia 2012;53:249–52.

Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Brodie M. Mortality in epilepsia. Epilepsy Behav 2007;10:363-76.

Holst AG, Winkel BG, Risgaard B, Nielsen JB, Rasmussen PV, Haunso S, et al. Epilepsy and risk of death and sudden unexpected death in the young: a nationwide study. Epilepsia 2013;54:1613–20.

Hospital Virgen de la Victoria. Centros del Área Hospitalaria. URL: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/huvvhospital/centros-del-area-hospitalaria

Hutchinson JJ, Sibigtroth JC. Epilepsy in insured. In: Singer RD, Levinson L, editors. Medical Risk: Patterns of Mortality and Survival. Levington, Massachusetts: Levington Books 1976; p 2.34-2.35.

Iivanainen M, Lehtinen J. Causes of death in institutionalized epileptics. Epilepsia 1979;20:485-91.

ILAE Commission Report. The epidemiology of the epilepsies: future directions. Epilepsia 1997;38:614-8.

INE. Defunciones según la causa de la muerte. URL: http://ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417/&file=inebase

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Jallon P. Mortality in patients with epilepsy. Curr Opin Neurol 2004;17:141-6.

Johansson LA, Westerling R. Comparing Swedish hospital discharge records with death certificates: implications for mortality statistics. Int J Epidemiol 2000;29:495-502.

Johansson LA, Westerling R. Comparing hospital discharge records with death certificates: can the differences be explained? J Epidemiol Community Health 2002;56:301-8.

Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam FG, Kanner AM, Meador KJ. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. Epilepsy Behav 2003;4 Suppl 3:31-38.

Kanaan A, Huertas P, Santiago A, Sánchez JA, Martínez P. Incidence of different health factors and their influence on traffic accidents in the province of Madrid, Spain. Legal Medicine 2009;11:S333-6.

Kanner AM. Depression and epilepsy: a new perspective on two closely related disorders. Epilepsy curr 2006;6:41-6.

Kanner AM. Psychiatric comorbidities and premature death in epilepsy. Nat Rev Neurol 2013;9:606-8.

Kiani R, Tyrer F, Jesu A, Bhaumik S, Gangavati S, Walker G, et al. Mortality from sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) in a cohort of adults with intellectual disability. J Intellect Disabil Res 2014;58:508-20.

Kirby S, Sadler RM. Injury and death as a result of seizures. Epilepsia 1995;36:25-8.

Klenerman P, Sander JW, Shorvon SD. Mortality in patients with epilepsy: a study of patients in long term residential care. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56:149-152.

Kloster R, Engelskjon T. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a clinical perspective and a search for risk factors. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67:439-44.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Kwon C, Liu M, Quan H, Thoo V, Wiebe S, Jetté N. Motor vehicle accidents, suicides and assaults in epilepsy: a population-based study. Neurology 2011;76:801-6.

Labiner DM, Bagic AI, Herman ST, Fountain NB, Walczak TS, Gumnit RJ. Essential services, personnel, and facilities in specialized epilepsy centers–revised 2010 guidelines. Epilepsia 2010;51:2322-33.

Lamminpaä A, Pukkala E, Teppo L, Neuvonen PJ. Cancer incidence among patients using antiepileptic drugs: a long term follow-up of 28.000 patients. Eur J Clin Pharmacol 2002;58:137–41.

Langan Y, Nashef L, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: a series of witnessed deaths. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68:211-3.

Langan Y, Nashef L, Sander JW. Case-control study of SUDEP. Neurology 2005;64:1131–3.

Lawn ND, Bamlet, MS, Radhakrishnan K, O'Brien PC, So EL. Injuries due to seizures in persons with epilepsy. A population-based study. Neurology 2004;63:1570-5.

Leestma JE, Walczak T, Hughes JR, Kalelkar MB, Teas SS. A prospective study on sudden unexpected death in epilepsy. Ann Neurol 1989;26:195-203.

Leestma JE, Annegers JF, Brodie ML, Brown S, Schraeder O, Siscovick D, et al. Sudden unexplained death in epilepsy: observations from a large clinical development program. Epilepsia 1997;38:47-55.

Lhatoo SD, Langan Y, MacDonald BK, Zeidan S, Sander JW. Sudden unexpected death: a rare event in a large community based prospective cohort with newly diagnosed epilepsy and high remission rates. J Neurol Neurosurg Psychiat 1999;66:692-3.

Lhatoo SD, Johnson AL, Goodridge DM, MacDonald BK, Sander JW, Shorvon SD. Mortality in epilepsy in the first 11–14 years after diagnosis: multivariate analysis of a long-term, prospective, population-based cohort. Ann Neurol 2001;49:336-44.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Lhatoo SD, Sander JW. Cause specific mortality in epilepsia. Epilepsia 2005; 46 Suppl 11:6-39.

Lindsten H, Nystrom L, Forsgren L. Mortality risk in an adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure: a population based study. Epilepsia 2000;41:1469-73.

Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino GD, Annegers JF, Bagiella E, Hauser WA. Short-term mortality after a first episode of status epilepticus. Epilepsia 1997;38:1344-9.

Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino GD, Annegers JF, Bagiella E, Hauser WA. Long-term mortality after a first episode of status epilepticus. Neurology 2002;58:537-41.

Logroscino G, Hesdorffer DC. Methodologic issues in studies of mortality following epilepsy: measures, types of studies, sources of cases, cohort effects, and competing risks. Epilepsia 2005; 46 Suppl 11:3-7.

Loiseau J, Loiseau P, Guyot M, Duche B, Dartigues JF, Aublet B. Survey of seizures disorders in the French southwest. I. Incidence of epileptic syndromes. Epilepsia 1990;31:391-6.

Loiseau J, Picot MC, Loiseau P. Short-term mortality after a first epileptic seizure: a population-based study. Epilepsia 1999;40:1388-93.

Luhdorf K, Jensen LK, Plesner AM. Epilepsy in the elderly: life expectancy and causes of death. Acta Neurol Scand 1987;76:183-90.

Meyer N, Voysey M, Holmes J, Casey D, Hawton K. Self-harm in people with epilepsy: A retrospective cohort study. Epilepsia 2014; 1-11.

Mohanraj R, Norrie J, Stephen LJ, Kelly K, Hitiris N, Brodie MJ. Mortality in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy: a retrospective comparative study. Lancet Neurol 2006;5:481-7.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Morentín B, Suárez-Mier MP, Audicana C, Aguilera B, Garamendi PM, Elexpe X. Incidencia y causas de muerte súbita en menores de 36 años. Med Clin (Barc) 2001;116:281-5.

Moretín B, Alcaraz R. Muerte súbita inesperada en epilepsia en niños y jóvenes. Rev Neurol 2002;34:462-5.

Mula M, Sander JW. Suicide risk in people with epilepsy taking antiepileptic drugs. Bipolar Disord 2013a;15:622-7.

Mula M, Kanner AM, Schmitz B, Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: an expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. Epilepsia 2013b;54:199-203.

Nashef L, Fish DR, Sander JW, Shorvon SD. Incidence of sudden unexpected death in an adult outpatient cohort with epilepsy at a tertiary referral center. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995a;58:462-4.

Nashef L, Fish DR, Garner S, Sander JW, Shorvon SD. Sudden death in epilepsy: a study of incidence in a young cohort with epilepsy and learning difficulty. Epilepsia 1995b;36:1187-94.

Nashef L, Walker F, Allen P, et al. Apnoea and bradycardia during epileptic seizures: relation sudden death in epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;60:297-300.

Nashef L, Garner S, Sander JW, Fish DR, Shorvon SD. Circumstances of death in sudden death in epilepsy: interviews of bereaved relatives. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;64:349-52.

Nashef L. From mystery to prevention: sudden unexpected death in epilepsy, time to move on. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67:427.

Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomsom T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. Epilepsia 2012;53:227-33.

Neligan A, Bell GS, Shorvon SD, Sander JW. Temporal trends in the mortality of people with epilepsy: A review. Epilepsia 2010a;51:2241-6.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Neligan A, Bell GS, Johnson AL, Goodridge DM, Shorvon SD, Sander JW. Long-term prognosis in patients with epilepsy. Epilepsia 2010b;51 Suppl 4:69-70.

Neligan A, Bell GS, Johnson AL, Goodridge DM, Shorvon SD, Sander JW. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. Brain 2011a;134:388-95.

Neligan A, Shorvon SD. Prognostic factors, morbidity and mortality in tonic-clonic status epilepticus: A review. Epilepsy Res 2011b;93:1-10.

Nevalainen O, Auvinen A, Ansakorpi H, Artama M, Raitanen J, Isojärvi J. Mortality by clinical characteristics in a tertiary care cohort of adult patients with chronic epilepsy. Epilepsia 2012;53:212-4.

Nevalainen O, Raitanen J, Ansakorpi H, Artama M, Isojärvi J, Auvinen A. Long-term mortality risk by cause of death in newly diagnosed patients with epilepsy in Finland: a nationwide register-based study. Eur J Epidemiol 2013;28:981-90.

Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. Epilepsia 2010;51:883-90.

Nilsson L, Tomson T, Farahmand BY, Diwan V, Persson PG. Cause-specific mortality in epilepsy: a cohort study of more than 9000 patients once hospitalized for epilepsy. Epilepsia 1997;38:1062-8.

Nilsson L, Farahmand BY, Persson PG, et al. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case control study. Lancet 1999;353:888-93.

Nilsson L, Ahlbom A, Farahmand BY, Asberg M, Tomson T. Risk factors for suicide in epilepsy: a case control study. Epilepsia 2002;43:644-51.

Nilsson L, Ahlbom A, Farahmand BY, Tomson T. Mortality in a population-based cohort of epilepsy surgery patients. Epilepsia 2003;44:575-81.

Novy J, Belluzzo M, Caboclo LO, Catarino CB, Yogarajah M, Martinian L, et al. The lifelong course of chronic epilepsy: the Chalfont experience. Brain 2013;136:3187-99.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Olafsson E, Hauser WA, Gudmundsson G. Long-term survival of people with unprovoked seizures: a population-based study. Epilepsia 1998;39:89-92.

Olsen JH, Schulgen G, Boice JD, Whysner J, Travis LB, Williams GM, et al. Antiepileptic treatment and risk for hepatobiliary cancer and malignant lymphoma. Cancer Res 1995;55:294-7.

Opeskin, K, Berkovic, S. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a controlled prospective study based on coroners cases. Seizure 2003;12:456-64.

Öun A, Haldre S, Mägi M. Incidence of adult epilepsy in Estonia. Acta Neurol Scand 2003a;108:245-51.

Öun A, Haldre S, Mägi M. Prevalence of adult epilepsy in Estonia. Epilepsy Res 2003b;52:233-42.

Outin H, Thomas P. Prognosis of convulsive status epilepticus. In: Jallon P, Berg A, Dulac O, Hauser A, editors. Prognosis of epilepsies. Paris: John Libbey; 2003. p. 300-310.

Panayiotopoulos C. The new ILAE report on terminology and concepts for the organization of epilepsies: critical review and contribution. Epilepsia 2012;53:399-404.

Patorno E, Bohn RL, Wahl PM, Avorn J, Patrick AR, Liu J, Schneeweiss S. Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death. JAMA 2010;303:401-9.

Pedley TA, Hauser WA. Sudden death in epilepsy: a wake-up call for management. Lancet 2002;359:1790-1.

Pompili M, Girardi P, Ruberto A, Tatarelli R. Suicide in the epilepsies: a meta-analytic investigation of 29 cohorts. Epilepsy Behav 2005;7:305-10.

Pompili M, Girardi P, Ruberto A, Tatarelli R. Death from suicide versus mortality from epilepsy in the epilepsies: A meta-analysis. Epilepsy Behav 2006;9:641-8.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Preston J. Information on Sudden Deaths from epilepsy. Epilepsia 1997;38 Suppl 11:S72-4.

Rafnsson V, Olafsson E, Hauser WA, Gudmundsson G. Cause-specific mortality in adults with unprovoked seizures. A population-based incidence cohort study. Neuroepidemiology 2001;20:232-6.

Rakitin A, Liik M, Öun A, Haldre S. Mortality risk in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy: a population-based study. Eur J Neurol 2011;18:465-70.

Roberts J, Liu M, Smith C, Quan H, Wiebe S, Jette N. Validation of an epilepsy specific risk adjustment index for mortality research. Epilepsy curr 2014;14:275-6.

Rocamora R, Kurthen M, Lickfett L, von Oertzen J, Elger CE. Cardiac asystole in epilepsy: clinical and neurophysiologic features. Epilepsia 2003;44:179-85.

Rodin EA. Medical and social prognosis in epilepsy. Epilepsia 1972;13:1211-31.

Rossetti AO, Hurwitz S, Logroscino G, Bromfield EB. Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment al presentation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:611-5.

Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. Lancet Neurol 2013a;12:966-77.

Ryvlin P, Nashef L, Tomson T. Prevention of sudden unexpected death in epilepsy: A realistic goal? Epilepsia 2013b;54 Suppl 2:23-28.

Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy surgery: outcome, complications and late mortality rate in 215 patients. Epilepsia 2002;43:170-4.

Salas-Puig J. Nueva propuesta de clasificación de las crisis epilépticas y de las epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) Rev Neurol 2011;52:513-4.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Sánchez-Álvarez JC, Gil-Nagel A, Casas-Fernández C, Mauri-Llerda JA, Salas-Puig JA, Sancho-Rieger J. Epilepsia resistente a fármacos antiepilépticos: recomendaciones de actuación diagnóstica y terapéutica en España. Neurologia 2012;27:575-84.

Sander JW, Shorvon SD. Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987;50:829-39.

Shackleton DP, Westendorp RG, Trenite DG, Vandenbroucke JP. Mortality in patients with epilepsy: 40 years of follow up in a Dutch cohort study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;66:636-40.

Shackleton DP, Westendorp RG, Kasteleijn-Nolst DG, Trenite DG, Craen AJ, Vandenbroucke JP. Survival of patients with epilepsy: an estimate of the mortality risk. Epilepsia 2002;43:445-50.

Shankar R, Cox D Jalihal V, Brown S, Hanna J, McLean B. Sudden Unexpected death in epilepsy (SUDEP): Development of a safety checklist. Seizure 2013;22:812-17.

Sheth SG, Krauss G, Krumholz A, Li G. Mortality in epilepsy: driving fatalities vs other causes of death in patients with epilepsy. Neurology 2004;63:1002-7.

Shirts SB, Annegers JF, Hauser WA, Kurland LT. Cancer incidence in a cohort of patients with seizure disorders. J Natl Cancer Inst 1986;77:83-7.

Shojania KG, Burton EC. The vanishing nonforensic autopsy. N Engl J Med 2008;358:873-5.

Shorvon SD, Goodridge DM. Longitudinal cohort studies of the prognosis of epilepsy: contribution of the National General Practice Study of Epilepsy and other studies. Brain 2013;136:3497-510.

Sillanpää M. Social functioning and seizure status of young adults with onset of epilepsy in childhood: an epidemiological 20- year follow-up study. Acta Neurol Scand 1983;96:1–81.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Sillanpää M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. N Engl J Med 1998;338:1715-22.

Sillanpää M, Shinnar S. Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. N Engl J Med 2010;363:2522-9.

Sillanpää M, Shinnar S. SUDEP and other causes of mortality in childhood-onset epilepsy. Epilepsy Behav 2013;28:249-55.

Singer RA. Neurological and psychiatric diseases. In: Singer RD, Levinson L, editors. Medical Risks: Patterns of Mortality and Survival. Levington, Massachusetts: Levington Books; 1976, p. 2.48-2.49.

Singh G, Driever PH, Sander JW. Cancer risk in people with epilepsy: the role of antiepileptic drugs. Brain 2005;128:7-17.

Spencer D. Understanding the Sources of Excess Mortality in Epilepsy . Epilepsy curr 2014;14:31-2.

Sperling MR, Feldman H, Kinman J, Liporace JD, O'Connor MJ. Seizure control and mortality in epilepsy. Ann Neurol 1999;46:45-50.

Spitz MC, Towbin JA, Shantz D, Adler LE. Risk factors for burns as a consequence of seizures in persons with epilepsy. Epilepsia 1994;35:764-7.

Spitz MC. Injuries and death as a consequence of seizures in people with epilepsy. Epilepsia 1998;39:904-7.

Strauss DJ, Day SM, Shavelle RM, Wu YW. Remote symptomatic epilepsy: does seizure severity increase mortality? Neurology 2003;60:395-9.

Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L, Wiebe S. Sudden unexpected death in epilepsy: evidence based analysis of incidence and risk factors. Epilepsy Res 2005;65:101-15.

Thurman DJ, Hesdorffer D, French J. Sudden unexpected death in epilepsy: Assessing the public health burden. Epilepsia 2014;:1-7.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tigaran S, Molgard H, McClelland R, Dam M, Jaffe AS. Evidence of cardiac ischemia during seizures in drug refractory epilepsy patients. Neurology 2003;60:492-5.

Timmings PL. Sudden unexpected death in epilepsy: a local audit. Seizure 1993;2:287-90.

Tomson T. Mortality in epilepsy. J Neurol 2000;247:15-21.

Tomson T. Mortality studies in epilepsy. In: Jallon P, Berg A, Dulac O, Hauser A, editors. Prognosis of epilepsies. Paris: John Libbey; 2003. p. 12-21.

Trinka E, Bauer G, Oberaigner W, Ndayisaba JP, Seppi K, Granbichlerm CA. Cause-specific mortality among patients with epilepsy: Results from a 30-year cohort study. Epilepsia 2013;54:495-501.

Verrotti A, Cicconetti A, Scorrano B, De Berardis D, Cotellessa C, Chiarelli F, et al. Epilepsy and suicide: pathogenesis, risk factors and prevention. Neuropsychiatr Dis Treat 2008;4:365-70.

Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. Epilepsia 2005;46:1724-43.

Victoroff JI, Benson F, Grafton ST, Engel J, Mazziotta JC. Depression in complex partial seizures: electroencephalography and cerebral metabolic correlates. Arch Neurol 1994;51:155-163.

Wang WZ, Wu JZ, Ma GY, Dai XY, Yang B, Wang TP, et al. Efficacy assessment of phenobarbital in epilepsy: a large community-based intervention trial in rural China. Lancet Neurol 2006;5:46-52.

White SJ, McLean AE, Howland C. Anticonvulsant drugs and cancer. A cohort study in patients with severe epilepsy. Lancet 1979;2:458-61.

World Health Organization. Epilepsy in the WHO Africa region, Bridging the Gap: The Global campaign against epilepsy ‘‘Out of the Shadows.’’ WHO: Geneva; 2004. URL: http://www.who.int/mental_health/management/epilepsy_in_African-region.pdf

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

World Health Organization. Atlas: epilepsy care in the world. WHO: Geneva; 2005. URL: http://www.who.int/mental_health/neurology/Epilepsy_atlas_r1.pdf

World Health Organization. Epilepsia. WHO factsheet 2012. URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/

Wu YW, Shek DW, Garcia PA, Zhao S, Johnston SC. Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. Neurology 2002;58:1070-6.

Zhuo L, Zhang Y, Zielke HR, Levine B, Zhang X, Chang L, Fowler D, Li L. Sudden unexpected death in epilepsy: Evaluation of forensic autopsy cases. Forensic Sci Int 2012;223:171-5.

Zielinski JJ. Epilepsy and mortality rate and cause of death. Epilepsia 1974;15:191-201.

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Publicaciones y Divulgación Científica

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Publicaciones y Divulgación Científica

TABLAS

Tabla 1. Estudios sobre mortalidad en epilepsia en la población general 21

Tabla 2. Estudios sobre mortalidad en epilepsia en poblaciones seleccionadas 31

Tabla 3. TME por etiología de la epilepsia a nivel mundial (IC 95%) 34

Tabla 4. Causas específicas de muerte en epilepsia a nivel mundial: Mortalidad proporcional (porcentaje de pacientes fallecidos por una determinada causa) 39

Tabla 5. TME por causas no atribuibles directamente a la epilepsia a nivel mundial (IC 95%) 48

Tabla 6. Datos epidemiológicos y descriptivos de la cohorte en estudio 80

Tabla 7. Datos epidemiológicos y descriptivos de la población fallecida 84

Tabla 8. Causas específicas de muerte en epilepsia 86

Tabla 9. Mortalidad global, por sexo y edad 88

Tabla 10. Mortalidad por tipo de epilepsia 92

Tabla 11. Mortalidad por la etiología de la epilepsia I 95

Tabla 12. Mortalidad por la etiología de la epilepsia II 96

Tabla 13. Mortalidad por la etiología de la epilepsia III 97

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tabla 14. Mortalidad por la etiología de la epilepsia IV 98

Tabla 15. Letalidad según la etiología de la epilepsia 98

Tabla 16. Mortalidad según la causa específica de la muerte I 101

Tabla 17. Mortalidad según la causa específica de la muerte II 102

Tabla 18. Mortalidad según la causa específica de la muerte III 103

Tabla 19. Muertes súbitas en epilepsia en nuestra cohorte 106

Tabla 20. Muertes por status epiléptico en nuestra cohorte 108

Tabla 21. Muertes por accidentes en nuestra cohorte 111

FIGURAS

Figura 1. Supervivencia del total de la muestra 89

Figura 2. Supervivencia por sexo 89

Figura 3. Supervivencia por grupos de edad 90

Figura 4. Supervivencia por tipo de crisis 93

Figura 5. Supervivencia por etiología de la epilepsia 94

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

GLOSARIO

Publicaciones y
Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Publicaciones y Divulgación Científica

CBZ	Carbamacepina
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CLB	Clobazán
CLN	Clonacepam
DLP	Dislipemia
DM	Diabetes mellitus
EEG	Electroencefalograma
EEUU	Estados Unidos de Norteamérica
ELI	Estimulación luminosa intermitente
HPV	Hiperventilación
HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial
ICD	International Classification of Diseases
ILAE	International League Against Epilepsy
INE	Instituto Nacional de Estadística
LTG	Lamotrigina

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

LEV	Levetiracetam
MS	Muerte súbita
NGPSE	National General Practice Study of Epilepsy
OMS	Organización Mundial de la Salud
OXC	Oxcarbacepina
PHT	Fenitoína
PB	Fenobarbital
RNM	Resonancia nuclear magnética
SAS	Servicio Andaluz de Salud
SE	Status epiléptico
SNC	Sistema nervioso central
SPECT	Single-photon emission computerized tomography
TAC	Tomografía axial computadorizada
TME	Tasa de mortalidad estandarizada
TPM	Topiramato

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

VPA	Ácido valproico
WHO	World Health Organization

Publicaciones y Divulgación Científica
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Publicaciones y Divulgación Científica

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Publicaciones y Divulgación Científica

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Publicaciones y Divulgación Científica