UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FISIOLOGÍA HUMANA

TESIS DOCTORAL

Prevalencia de la epilepsia en España

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Beatriz Parejo Carbonell

DIRECTORES

Jorge Matías-Guiu Guía
Pedro Serrano Castro

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FISIOLOGÍA HUMANA

TESIS DOCTORAL

PREVALENCIA DE LA EPILEPSIA EN ESPAÑA

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Beatriz Parejo Carbonell

Bajo la dirección de los Doctores:

Jorge Matías-Guiu Guía

Pedro Serrano Castro

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TESIS DOCTORAL

TÍTULO	PREVALENCIA DE LA EPILEPSIA EN ESPAÑA
Realizada por	Beatriz Parejo Carbonell
En el Centro	Facultad de Medicina
En el Departamento	Fisiología Humana
Programa	Doctorado de Neurociencias
Dirigida por	Jorge Matías-Guíu Guía Pedro Serrano Castro

A mis padres y Sofía

A Juan

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han colaborado y me han acompañado en la realización de este proyecto, sin las cuales no hubiera sido posible lograr este objetivo.

A Jorge Matías-Guiu, por su apoyo profesional, por incorporarme al mundo de la investigación y darme la oportunidad de realizar esta tesis bajo su dirección y poder contar con su inestimable consejo y experiencia.

A Pedro Serrano por su capacidad de liderazgo y entusiasmo en este proyecto. Por su ayuda incondicional y por sus sabios consejos y recomendaciones.

A Juan Carlos Sánchez Álvarez, Jose Ángel Mauri Llerda, Jerónimo Sancho Rieger Fernando Vázquez Gutiérrez, Francisco José Hernández Ramos y Carolina Peña, así como a todos los integrantes del proyecto EPIBERIA, por la ilusión, tiempo y esfuerzo empleados en este estudio. Trabajar con todos ha sido un gran ejemplo de trabajo en equipo.

A Ana Belén de la Morena, por su veloz e inestimable colaboración.

A Marisa Sanz, Alberto Jiménez y Emiliano Rincón, por el tiempo y dedicación empleados

A los servicios de Biblioteca del Hospital Clínico San Carlos y de la Universidad de Alcalá, por su inestimable colaboración en el proceso de obtención de los artículos científicos.

A Irene, por confiar en mí, y ser un referente tanto personal como profesional. A Mariu, Irene y Belén, por su constante muestra de compañerismo, amistad y trabajo bien hecho. Por su humanismo y excelente enfoque en el campo de la epileptología.

A mis compañeros y maestros del Servicio de Neurología del Hospital Clínico San Carlos, por ser un ejemplo y estímulo constante.

A mis amigos y familia por su apoyo y comprensión.

A mis abuelos y yayos, por su ejemplo de superación constante y sus valiosísimas enseñanzas.

A mis padres, por su apoyo incondicional, su gran capacidad de trabajo y esfuerzo, y por el cariño que me transmiten siempre. A mi madre por su siempre exhaustiva y perfeccionista revisión de los datos, un ejemplo a seguir. A mi padre por sus críticas constructivas y gran revisión de la literatura, por una visión futurista y siempre en pro del avance de la humanidad. Gracias por las charlas acerca de la tesis, campo en el que os habéis hecho como si fuera vuestro.

A mi hermana Sofía, por su contínuo apoyo, alegría y buen humor en el proceso de desarrollo de la tisis.

A mi compañero de vida y aventura, Juan, sin cuya paciencia y ayuda este proyecto no hubiera sido posible.

Por último agradecer a los pacientes y todas las personas que han colaborado desinteresadamente en este estudio, sin cuya participación nada de esto hubiera podido llevarse a cabo.

Este proyecto además ha sido posible gracias a que ha sido financiado mediante apoyo de la Sociedad Española de Neurología (SEN), de la Sociedad Andaluza de Epilepsia (SAdE) y con la ayuda institucional de las empresas Bial y EISAI.

“Cree a aquellos que buscan la verdad. Duda de los que la encuentran”

(André Gide)

ÍNDICE

Contenido

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

AP	Atención Primaria
BDU	Bases de Datos del Usuario
CA	Crisis de Ausencia
CATI	Computer-Assisted Telephone Interviewing
CARE	Centro de Alta Resolución
CBZ	Carbamacepina
CEIC	Comité de Ética de Investigación Clínica
CGTC	Crisis Generalizada Tónico-Clónica
CM	Crisis Mioclónica
CP	Crisis Parcial
CPGS	Crisis Parcial con Generalización Secundaria
DE	Desviación Estándard
E	Especificidad
EA	Epilepsia Activa
EEG	Electroencefalograma
EEUU	Estados Unidos
EH	Esclerosis de Hipocampo
ELV	Epilepsia a lo Largo de la Vida
FAE	Fármaco Antiepiléptico
GEESEN	Grupo de Estudio de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología
I	Incidencia

IBE	International Bureau for Epilepsy
IC	Intervalo de Confianza
ILAE	International League Against Epilepsy / Liga Internacional Contra la Epilepsia
INE	Instituto Nacional de Estadística
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigina
M	Mujer
MAV	Malformación Arterio-venosa
OMS	Organización Mundial de la Salud
P	Prevalencia
RM	Resonancia Magnética
S	Sensibilidad
SAdE	Sociedad Andaluza de Epilepsia
SEN	Sociedad Española de Neurología
SNC	Sistema Nervioso Central
SNES	Sicilian Neuro-Epidemiologic Study
TC	Tomografía Computerizada
TCE	Traumatismo Craneoencefálico
TCL	Tasa de contestación de llamada
TLT	Tasa de respuesta sobre el total de llamadas realizadas
TPM	Topiramato
TR	Tasa de Respuesta
TVP	Trombosis Venosa Profunda

US	United States
V	Varón
VPA	Valproico
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
WHO	World Health Organization
ZBS	Zona Básica de Salud

I. INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad neurológica caracterizada por la presencia de crisis epilépticas y por la predisposición del cerebro a generar dichas crisis. En el concepto actual de epilepsia se considera un espectro más amplio e incluyen además las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales derivadas de esta condición (Fisher et al., 2005).

Es uno de los trastornos neurológicos más frecuentes, presente en todas las sociedades y grupos de edad. La Organización Mundial de la Salud estima que 50 millones de personas padecen o han padecido epilepsia en algún momento de su vida en todo el mundo (WHO, 2012).

Se trata de una patología crónica con un alto impacto social y sobre la calidad de vida tanto para quien lo sufre como sus familiares, pero también para el sistema sanitario y económico. Además, la Organización Mundial de la Salud y diversos autores alertan que los pacientes con epilepsia y sus familias pueden ser víctimas de estigma social y discriminación en muchos lugares del mundo (WHO, 2012).

Los estudios epidemiológicos sobre la epilepsia son fundamentales para determinar el peso que supone en el sistema de salud, y con ello crear programas que incluyan su prevención, diagnóstico precoz, tratamiento e intervención psicosocial.

Actualmente existe un gran vacío de conocimiento en la epidemiología de la epilepsia en Europa y en nuestro país. La primera revisión sistemática sobre este aspecto fue publicada por Forsgren y cols en 2005, poniendo de manifiesto una asimetría geográfica en los trabajos publicados hasta ese momento y una carencia de datos en muchos de los países europeos (Forsgren et al., 2005). La mayoría de los estudios partían de países situados en el norte de Europa e Italia, mientras que en el centro y especialmente en la cuenca mediterránea occidental eran escasos. En esta última zona, tan sólo se encontró un trabajo de calidad sobre incidencia de la epilepsia realizado en Francia en 1990 (Loiseau et al., 1990), y dos trabajos de prevalencia realizados en España (Luengo et al., 2001; Ochoa Sangrador y Palencia Luances, 1991) el último incluyendo únicamente pacientes en edad pediátrica. Posteriormente Durá-Travé y cols publicaron en 2008 el único estudio sobre incidencia de la epilepsia en España realizado hasta el momento (Dura-Travé et al., 2008). Ese mismo año, veía la luz un estudio de prevalencia

basado en la revisión de registros sanitarios en una zona de Francia (Picot et al., 2008). Con posterioridad a esta fecha, en España se han realizado tan sólo dos trabajos dirigidos a la investigación de la prevalencia de la epilepsia, el primero de ellos llevado a cabo en la provincia de Huesca (Benavente et al., 2009) y el segundo en la zona oeste de Málaga (García-Martín et al., 2012).

Otro de los grandes obstáculos en la epidemiología de la epilepsia es la diversidad en la metodología empleada y la escasez de cuestionarios de cribado homogéneos y validados (Begui y Hesdorffer, 2014; Bell et al., 2014; Keezer et al., 2014b; Sander y Shorvon, 1987). En concreto, para la población española y en nuestro idioma, ningún instrumento breve de cribado ha sido validado para personas con epilepsia.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, surge la necesidad de realizar un estudio epidemiológico actual sobre la epilepsia en España y valorar el alcance real que supone esta enfermedad en el escenario español presente.

El proyecto EPIBERIA nació como una iniciativa conjunta de la Sociedad Andaluza de Epilepsia (SAdE) y del Grupo de Estudio de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología (GEESEN) con el objetivo de cubrir esta carencia. Su primer objetivo ha sido la realización de un estudio de prevalencia de base poblacional llevado a cabo en tres áreas geográficas españolas con resultados extrapolables a nivel nacional.

1. EVOLUCIÓN CONCEPTUAL DE LA DEFINICIÓN DE LA EPILEPSIA

El concepto actual de epilepsia según la ILAE (International League Against Epilepsy, traducida al castellano como Liga Internacional Contra la Epilepsia) es el de un trastorno neurológico crónico caracterizado por una predisposición del cerebro para generar crisis epilépticas recurrentes, y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición (Fisher et al., 2005). Esta definición tiene en cuenta no sólo las crisis epilépticas, sino también otros aspectos propios de la enfermedad.

La característica fundamental de la epilepsia son las crisis epilépticas, por lo que es importante conocer su definición propia. Esto es, un acontecimiento transitorio de

signos y/o síntomas debidos a una actividad anormal excesiva y síncrona de las neuronas del cerebro (Fisher et al., 2005). La expresión clínica de las crisis epilépticas depende de la función del cortex cerebral que se active durante la descarga (Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1981). Conviene distinguir entre crisis agudas sintomáticas o crisis provocadas y crisis no provocadas. Las crisis agudas sintomáticas son aquellas temporalmente relacionadas con una alteración aguda del sistema nervioso central o a nivel sistémico (incluyendo las causas tóxico-metabólicas), mientras que las crisis no provocadas son aquellas en la que no se encuentra una causa aguda relacionada (Commision on Epidemiology and Prognosis of the ILAE, 1993).

Durante la década de los ochenta se llevó a cabo desde la ILAE una clasificación de las crisis epilépticas y posteriormente de las epilepsias y los síndromes epilépticos (Commision on Classification and Terminology of the ILAE 1981 y 1989). Si bien ambas clasificaciones han tenido un alto impacto y aceptación a nivel internacional, la definición de la epilepsia no fue muy clara en estas publicaciones. En la clasificación de 1989 se introduce un término muy importante, el de síndrome epiléptico. El concepto de síndrome epiléptico es más complejo, ya que agrupa un conjunto de signos y síntomas que pueden tener distintas etiologías y pronóstico. Los criterios que determinan un tipo de síndrome no sólo dependen del tipo de crisis, sino que además vienen dados por el tipo de anomalías del EEG, su etiología, la localización anatómica del foco inicial de las crisis, la edad de inicio de los síntomas, la existencia de factores precipitantes, su respuesta al tratamiento y en ocasiones también su pronóstico (Commision on Classification and Terminology of the ILAE, 1989).

En el año 1993, la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) publicó una guía con el fin de homogeneizar los estudios epidemiológicos sobre la epilepsia. En ella se define la epilepsia como una condición caracterizada por la presencia de crisis epilépticas que se producen de forma recurrente (dos o más), no provocadas y separadas entre sí al menos 24 horas (Commission on Epidemiology and Prognosis of the ILAE, 1993).

Posteriormente, en el año 2005, la ILAE y el International Bureau for Epilepsy (IBE) propusieron una nueva definición *conceptual* en la que se considera la epilepsia una alteración cerebral caracterizada por la predisposición permanente para generar

crisis y precisa al menos una crisis para su diagnóstico, por lo que en muchos casos con una sola crisis sería suficiente para definir la epilepsia (Fisher et al., 2005).

Tres años después, Fisher y Leppik plantean una clasificación *operativa* en la que se distinguen los términos "epilepsia definitiva" (dos crisis no provocadas separadas al menos 24 horas), "epilepsia probable" (una crisis no provocada y alta probabilidad de recurrencia) y "epilepsia posible" (una crisis no provocada y escasa probabilidad de recurrencia) (Fisher y Leppik, 2008).

En 2011, el Comité Epidemiológico de la ILAE redacta unas nuevas recomendaciones para realizar estudios epidemiológicos en epilepsia, en las que desde un punto de vista práctico la definición recomendada se mantuvo sin cambios respecto a la adoptada en 1993 (Thurman et al., 2011).

Durante el período de tiempo en el que se ha realizado este estudio, la ILAE ha propuesto una nueva definición de epilepsia. En ella se considera una definición *conceptual* de la epilepsia que comprende la propuesta por la misma ILAE en 2005 (Fisher et al., 2005), y una definición *operativa* considerada más práctica y con un enfoque clínico en la que se considera la epilepsia una enfermedad del cerebro definida por una de las siguientes condiciones: 1) al menos dos crisis no provocadas ni reflejas separadas entre sí más de 24 horas, 2) una crisis no provocada ni refleja junto con una posibilidad de recurrencia similar a la de haber padecido dos crisis (al menos un 60% de riesgo de recurrencia) durante los siguientes 10 años, y 3) diagnóstico de un síndrome epiléptico (Fisher et al., 2014).

Esta nueva definición comprende aspectos importantes como el de considerar la epilepsia una enfermedad y la posibilidad de diagnosticar epilepsia tras una primera crisis con una evaluación correcta. Otro aspecto importante y novedoso es la inclusión de las crisis reflejas en el concepto de epilepsia. Sin embargo, en muchas ocasiones, es difícil predecir la posibilidad de recurrencia y el tiempo aproximado de esta y además su estudio dependerá de los recursos disponibles, por lo que es un aspecto cuestionable y difícilmente aplicable en estudios epidemiológicos.

Las definiciones publicadas con posterioridad a la de 1993 no han estado exentas de polémica, especialmente por el hecho de que su aplicación puede aumentar la

prevalencia de la epilepsia y de que depende de los recursos y capacidad diagnóstica del lugar en el que se realicen los estudios.

El diagnóstico de epilepsia implica serias y potenciales consecuencias, tanto para la salud, como el bienestar psicosocial y a nivel económico por lo que debe emitirse con el mayor grado de certeza posible (Fisher y Leppik, 2008). Por otra parte y centrándonos en la realización de estudios epidemiológicos, es imprescindible emplear un criterio de medida que sea comparable con los estudios realizados hasta la fecha y los futuros, con una terminología que debería ser homogénea de forma global.

2. CLASIFICACIÓN DE LAS EPILEPSIAS, CRISIS EPILÉPTICAS Y SÍNDROMES EPILÉPTICOS

La epilepsia no es una única patología, sino que comprende un amplio abanico de entidades. Este hecho hace imprescindible el establecimiento de términos comunes y una clasificación de uso universal que promuevan la comunicación y el avance en el campo de la epileptología.

Un primer y pionero esquema sobre la clasificación de las crisis epilépticas fue propuesto por la ILAE en 1969, cuya principal aportación fue la consideración de crisis parciales y generalizadas (Gastaut, 1970).

Posteriormente y teniendo en cuenta los avances en el conocimiento de los mecanismos básicos de la epilepsia, nuevas Comisiones de Clasificación y Terminología de la ILAE continuaron actualizando y revisando la clasificación. En los años siguientes tuvieron lugar varias reuniones de trabajo y debates hasta que en el año 1981, la propia ILAE publicó una clasificación de las crisis epilépticas basada en la dicotomía entre crisis parciales y generalizadas, atendiendo a su inicio clínico y eléctrico registrado en el electroencefalograma. Se plantea una división en tres grupos: crisis parciales en las que los primeros datos clínicos y electroencefalográficos indican la activación inicial de un sistema de neuronas limitado a una parte de uno de los hemisferios cerebrales; crisis generalizadas con un inicio tanto clínico como eléctrico bilateral; incluyendo también un apartado para las crisis no clasificadas (Commission on Classification and Terminology

of the ILAE, 1981). En esta clasificación no se incluían los síndromes epilépticos. En la tabla 1 se muestra la clasificación propuesta en 1981.

Tabla 1. Clasificación internacional de las crisis epilépticas (Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1981)

Crisis parciales (focales o locales)
• Crisis parciales simples
  ○ Con signos motores
  ○ Con síntomas sensitivos
  ○ Con síntomas y signos vegetativos
  ○ Con síntomas psíquicos
• Crisis parciales complejas
  ○ Inicio como parcial simple, seguido de alteración de la conciencia con o sin automatismos
  ○ Con alteración de la conciencia desde el inicio, acompañado o no de automatismos
• Crisis parciales que evolucionan a generalizadas
  ○ Parciales simples que evolucionan a generalizada
  ○ Parciales complejas que evolucionan a generalizadas
  ○ Parciales simples con evolución a parciales complejas y posteriormente a generalizadas

Crisis generalizadas (convulsivas o no convulsivas)
• Ausencias
  ○ Ausencias típicas
  ○ Ausencias atípicas
• Crisis mioclónicas
• Crisis clónicas
• Crisis tónicas
• Crisis tónico-clónicas
• Crisis atónicas

Crisis no clasificadas

Esta clasificación fue aceptada desde el primer momento y actualmente sigue vigente, aunque prevalecen ciertas controversias como la dicotomía focal/generalizada y parcial simple/parcial compleja, así como que no contempla todas las posibilidades de progresión de una crisis ni incluye los síndromes epilépticos (Salas-Puig y Gil-Nagel, 2004).

Sometida a continuas revisiones y actualizaciones, en 1989, la ILAE publica una nueva clasificación fundamentada en el concepto de síndrome epiléptico: la clasificación de las epilepsias y los síndromes epilépticos (Commission on Classification and

Terminology of the ILAE, 1989). Esta propuesta se considera un gran avance en el campo de la epileptología, siendo actualmente la más aceptada y la que se emplea en los estudios epidemiológicos y clínicos. Se introduce el término de síndrome epiléptico, y se recomienda nombrar el lóbulo afecto junto con el término crisis parciales. Otra novedad de esta clasificación es la subdivisión de los síndromes en idiopáticos, criptogénicos y sintomáticos. Se considera idiopático cuando no existe una etiología evidente salvo la predisposición genética, criptogénico cuando la causa no resulta evidente, y sintomático cuando la epilepsia es secundaria a una causa identificable. En la tabla 2 reproducimos esta clasificación.

Tabla 2. Clasificación internacional de las epilepsias y síndromes epilépticos (Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1989)

Epilepsias y síndromes epilépticos relacionados con una localización (focal, local, parcial)
Idiopáticos
Epilepsia benigna infantil con paroxismos centro-temporales
Epilepsia benigna infantil con paroxismos occipitales
Epilepsia primaria de la lectura
Criptogénicos
Sintomáticos
Epilepsia parcial continua (síndrome de Kojewnikow)
Epilepsia del lóbulo temporal
Epilepsia del lóbulo frontal
Epilepsia del lóbulo parietal
Epilepsia del lóbulo occipital
Epilepsias y síndromes epilépticos generalizados
Idiopáticos
Convulsiones neonatales familiares benignas
Convulsiones neonatales benignas
Epilepsia mioclónica benigna del lactante
Epilepsia ausencias infantiles
Epilepsia ausencias juveniles
Epilepsia mioclónica juvenil
Epilepsia con crisis gran mal o crisis tónico-clónicas generalizadas del despertar
Otras epilepsias generalizadas idiopáticas
Epilepsias con crisis provocadas por estímulos específicos
Criptogénicos o sintomáticos
Síndrome de West
Síndrome de Lennox-Gastaut
Epilepsia con crisis mioclónico-astáticas
Epilepsia con ausencias mioclónicas
Sintomáticos
Sin etiología específica

Encefalopatía mioclónica precoz Encefalopatía epiléptica infantil precoz con patrón de brote supresión Otras epilepsias generalizadas sintomáticas Con etiología específica
Epilepsias y síndromes indeterminados (tanto focales como generalizados) Con crisis focales y generalizadas Crisis neonatales Epilepsia mioclónica severa de la infancia Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño Afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landau-Kleffner) Sin características inequívocas focales o generalizadas
Síndromes especiales Convulsiones febriles Crisis provocadas por un factor tóxico o metabólico Crisis aisladas o estado de mal epiléptico aislado

Lüders y colaboradores propusieron otra clasificación basada solamente en la semiología de las crisis epilépticas sin tener en cuenta los hallazgos del electroencefalograma, y que elimina las dicotomías establecidas en 1981 (Lüders et al., 1998).

Teniendo en cuenta la incorporación de nuevos síndromes aislados, nuevas enfermedades y la necesidad de actualización y corrección, en 2010 la ILAE presentó una propuesta de renovación de la clasificación (Berg et al., 2010). Esta nueva clasificación mantiene la dicotomía entre crisis generalizadas y focales, pero redefine el concepto. Según la Comisión se considera generalizada la crisis que se origina en algún punto dentro de redes neuronales bilateralmente distribuidas y se difunde rápidamente. Dichas redes pueden incluir estructuras corticales y subcorticales pero no necesariamente abarcar toda la corteza cerebral. También se acepta la posibilidad de que una crisis generalizada sea asimétrica. Las crisis focales se definen como las originadas a nivel cortical o subcortical, pero siempre dentro de sistemas neuronales limitados a un hemisferio cerebral. Una crisis focal debería mostrar un comienzo ictal consistente de una crisis a otra. Por otra parte, se incorporó en la nueva clasificación un nuevo tipo de crisis, los espasmos epilépticos, cuya naturaleza no está totalmente esclarecida. Aunque mantiene la estructura general de la previa, presenta modificaciones considerables dentro de las subdivisiones de cada tipo de crisis. En la

tabla 3 mostramos la clasificación de las crisis epilépticas propuesta en 2010 (Berg et al., 2010).

Tabla 3. Clasificación internacional de las crisis epilépticas (Berg et al., ILAE Commission on Classification and Terminology, 2010)

Crisis epilépticas generalizadas
Tónico-clónicas
Ausencias
Típicas
Atípicas
Ausencias con características específicas
Ausencias mioclónicas
Mioclonías palpebrales
Mioclónicas
Mioclónicas
Mioclónico-atónicas
Mioclónico-tónicas
Clónicas
Tónicas
Atónicas
Crisis focales
Desconocido
Espasmos epilépticos

Respecto al tipo de epilepsias, la Comisión propuso una profunda transformación respecto a la previa. La clasificación de 2010 suprime la división en focales y generalizadas y elimina los tres tipos etiológicos vigentes desde 1989 sustituyéndolos por los siguientes: epilepsias genéticas, epilepsias de causa estructural/metabólica y epilepsias de causa desconocida. Se consideran epilepsias genéticas aquellas que son resultado directo de un defecto genético y las crisis constituyen el síntoma principal del proceso. Una epilepsia de causa estructural-metabólica es aquella en la que hay evidencia de una alteración estructural o metabólica definida y asociada a un mayor riesgo de padecer crisis epilépticas. Por último, el grupo de epilepsias de causa desconocida es aquel en las que se desconoce su sustrato etiológico (Berg et al., 2010).

Por otra parte, la Comisión de Terminología y Clasificación de la ILAE crea un nuevo criterio basado en el grado de especificidad sindrómica de los distintos tipos de epilepsia. Según este, se reconocen cuatro grupos organizados en orden decreciente

según especificidad, que se denominan síndromes electroclínicos, constelaciones, epilepsias de causa estructural/metabólica y por último las epilepsias de causa desconocida (Berg et al., 2010). En la tabla 4 mostramos la clasificación de los síndromes electroclínicos y otras epilepsias propuesta en 2010. Esta clasificación no ha estado exenta de críticas (Panayiotopoulos, 2012; Shinnar, 2010) y hasta el momento la aceptación no ha sido buena.

Tabla 4. Clasificación internacional de los síndromes electroclínicos y otras epilepsias (Berg et al., ILAE Commission on Classification and Terminology, 2010)

Síndromes electroclínicos según la edad de comienzo
Período neonatal
Epilepsia neonatal familiar benigna (BFNE)
Encefalopatía mioclónica temprana (EME)
Síndrome de Ohtahara
Lactancia
Epilepsia de la infancia (del lactante) con crisis focales migratorias
Síndrome de West
Epilepsia mioclónica de la infancia (del lactante) (MEI)
Epilepsia benigna de la infancia (del lactante)
Epilepsia benigna de la infancia (del lactante) familiar
Síndrome de Dravet
Encefalopatía mioclónica en trastornos no progresivos
Infancia
Crisis febriles plus (FS+) (puede empezar en la lactancia)
Síndrome de Panayiotopoulos
Epilepsia con crisis mioclónico-atónicas (previamente astáticas)
Epilepsia benigna con puntas centrotemporales (BECTS)
Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante (ADNFLE)
Epilepsia occipital de la infancia de inicio tardío (tipo Gastaut)
Epilepsia con ausencias mioclónicas
Síndrome de Lennox-Gastaut
Encefalopatía epiléptica con punta onda continua durante el sueño (CSWS)
Síndrome de Landau-Kleffner (LKS)

Epilepsia ausencia infantil (CAE) Adolescencia Epilepsia ausencia juvenil (JAE) Epilepsia mioclónica juvenil (JME) Epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas únicamente Epilepsias mioclónicas progresivas (PME) Epilepsia autosómica dominante con características auditivas (ADEAF) Otras epilepsias familiares del lóbulo temporal Con relación menos específica con la edad Epilepsias reflejas Epilepsia focal familiar con foco variable
Constelaciones distintivas Epilepsia temporal medial con esclerosis del hipocampo Síndrome de Rasmussen Crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico Epilepsia hemiconvulsión-hemiplejia Otras
Epilepsias atribuidas a causas estructurales-metabólicas
Epilepsias de causa desconocida
Entidades con crisis epilépticas tradicionalmente no diagnosticadas como una forma de epilepsia Crisis neonatales benignas Crisis febriles

3. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

El conocimiento de la historia natural de la epilepsia tiene implicaciones importantes para entender la neurobiología subyacente, implementar las estrategias de tratamiento y adecuar los programas de salud.

Como hemos destacado previamente, la epilepsia no es una única patología, sino que comprende un amplio abanico de entidades con características propias, cuya respuesta al tratamiento y pronóstico son variables (Kwan y Sander, 2004; Sander, 1993). La antigua visión de la enfermedad, enfocada hacia un proceso de difícil curación,

ha sido sustituida por una visión más positiva, en la que se estima que más de un 60% de los pacientes presentará una remisión de sus crisis tras el tratamiento (Kwan y Sander, 2004). No obstante, hoy en día, la historia natural de la enfermedad permanece aún desconocida (Shorvon y Luciano, 2007), esto es, saber cómo evolucionaría la epilepsia sin tratamiento. Los datos sobre el pronóstico de la epilepsia tratada se extraen de los trabajos realizados en los países desarrollados, mientras que para aproximarnos al conocimiento de la evolución natural de las crisis epilépticas, probablemente la única fuente de información sean los estudios realizados en países en vías de desarrollo en los que no siempre el tratamiento está disponible o se inicia de manera tardía (Kwan y Sander, 2004; Nicoletti et al., 2009; Shorvon y Luciano, 2007). A pesar de los diferentes criteros de inclusión en estos trabajos, Hesdorffer apunta que los resultados son consistentes y la remisión espontánea sin tratamiento ocurre pasado 1-2 años en un 20-44% de los pacientes con epilepsia activa (Hesdorffer, 2010). De los estudios realizados en países desarrollados se extrae que más de un 60% de los pacientes con tratamiento presentarán una remisión de las crisis (Kwan y Sander, 2004).

No es posible desarrollar la historia natural de la enfermedad sin conocer los términos de epilepsia activa, epilepsia farmacorresistente y epilepsia curada.

- Según la ILAE, se considera <u>epilepsia activa</u> aquella en la que el paciente ha presentado crisis en los últimos 5 años, independientemente del tratamiento (Commission on Epidemiology and Prognosis of the ILAE, 1993). Algunos autores reducen el período de tiempo y tienen en cuenta para los estudios epidemiológicos aquella en la que hayan existido crisis en el último año (Olafsson y Hauser, 1999; Ngugi et al., 2010), siendo este un criterio empleado en la mayoría de los países en vías de desarrollo. También se ha empleado en múltiples trabajos epidemiológicos la toma de fármacos antiepilépticos como marcador de epilepsia activa aunque no hayan presentado crisis en los últimos 5 años (Begui et al., 1991; Cossu et al., 2012; Forsgren, 1992; García-Martín et al., 2012; Granieri et al., 1983; Giuliani et al., 1992; Josipovic-Jelic et al., 2011; Keränen et al., 1989; Maremmani et al., 1991; Picot et al., 2008; Syvertsen et al., 2015).

- El término epilepsia farmacorresistente hace referencia a las epilepsias que no se controlan con fármacos antiepilépticos. Su definición ha sido controvertida en las últimas décadas y se han propuesto diferentes criterios, el más reciente de ellos propuesto por la ILAE en el año 2010 y que la define como "aquella en la que fallan dos regímenes terapéuticos (adecuados y bien tolerados), ya sea en monoterapia o en combinación para lograr una libertad de crisis sostenida" (Kwan et al., 2010).
- Recientemente se ha propuesto por parte de la ILAE un nuevo concepto de epilepsia resuelta. Se considera la epilepsia resuelta en individuos que presentan un síndrome epiléptico con aparición dependiente de la edad que han superado ya esa edad de riesgo, o en aquellos que han permanecido sin crisis al menos 10 años y sin tratamiento antiepiléptico al menos 5 años (Fisher et al., 2014).

El pronóstico en epilepsia se define como la probabilidad de una remisión definitiva una vez que se ha establecido un patrón de crisis recurrentes no provocadas (Sander y Sillanpää, 1997). Kwan y Sander distinguen 3 grupos según el pronóstico de la epilepsia de reciente diagnóstico (Kwan y Sander, 2004):

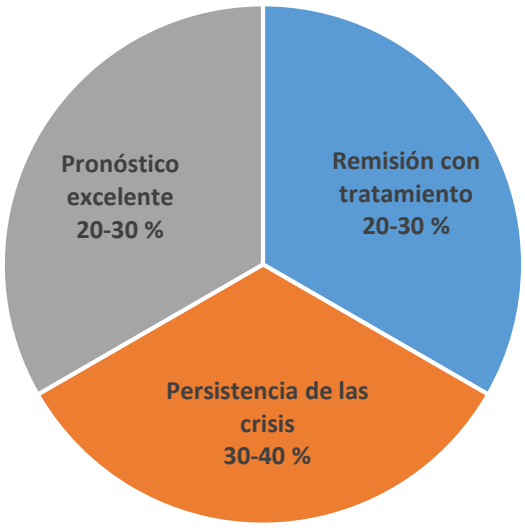
- **Grupo 1: Pronóstico excelente**. Constituyen el 20-30% de los pacientes, los cuales lograrán una remisión por largo tiempo, en ocasiones incluso sin tratamiento antiepiléptico. En caso de precisar tratamiento, los pacientes pertenecientes a este grupo quedarán libres de crisis en la primera o segunda monoterapia, habitualmente con dosis moderadas y que podrá ser retirada con éxito tras un período libre de crisis. Según describen los autores, el objetivo del tratamiento en este grupo sería suprimir las crisis antes de que cesen de forma espontánea, evitando con ello los riesgos que conllevan. Pertenecen a este grupo, por ejemplo, las crisis neonatales benignas, la epilepsia rolándica o las ausencias de la infancia.
- **Grupo 2: Remisión sólo con tratamiento**. Formado por el 20-30% de los pacientes, son aquellos que estarán libres de crisis sólo si se mantiene el tratamiento antiepiléptico. Es posible que requieran más de un fármaco y múltiples ajustes antes de encontrar el adecuado. Se considera que el

proceso epileptogénico no ha remitido y las crisis recurrirán si se suspende el tratamiento. Un ejemplo de este grupo es la epilepsia mioclónica juvenil.

- **Grupo 3: Persistencia de crisis a pesar de tratamiento**. El restante 30-40% de los pacientes continuarán presentado crisis a pesar del tratamiento, con una frecuencia e intensidad variable. En este grupo se encuentran por ejemplo, pacientes con epilepsia asociada a esclerosis mesial temporal, displasia cortical o las epilepsias mioclónicas progresivas.

Es importante destacar que a nivel individual, la historia natural de la epilepsia será variable en función de la clasificación sindrómica o la etiología subyacente (Kwan y Sander, 2004). En la figura 1 mostramos la distribución gráfica de los grupos pronósticos propuestos por Kwan y Sander.

Figura 1. Categorías pronósticas e historia natural de la epilepsia de reciente diagnóstico (modificado de Kwan y Sander, 2004).



4. CONCEPTOS GENERALES EN EPIDEMIOLOGÍA

4.1 Prevalencia e incidencia

La prevalencia y la incidencia son dos términos empleados en epidemiología para medir la frecuencia con la que una enfermedad aparece en una población.

La *prevalencia (P)* de una enfermedad es la proporción de personas que presentan dicha patología en una población en un momento dado (prevalencia puntual) o en un período de tiempo determinado (prevalencia de período). No distingue entre casos nuevos y antiguos y se calcula según la siguiente fórmula:

$$P = \frac{\text{Número total de casos de enfermedad}}{\text{Población total en ese momento}}$$

La *incidencia* (I) es el número de casos nuevos de una enfermedad que aparecen en un período de tiempo previamente determinado en la muestra en estudio. Es por tanto la probabilidad de desarrollar una enfermedad en un determinado período de tiempo. Su cálculo se obtiene de la siguiente fórmula:

$$I = \frac{\text{Número de casos nuevos en un período de tiempo}}{\text{Población en riesgo al inicio de ese período}}$$

Para la determinación de la incidencia se requieren estudios longitudinales, motivo por el que se obtiene en menor número de trabajos enfocados a estudiar la epidemiología de la epilepsia (Sander y Shorvon, 1987). En nuestro estudio nos centraremos en la prevalencia de la epilepsia.

4.2 Tipos de estudios epidemiológicos

Los diseños se pueden clasificar según una serie de características esenciales que mostramos en la tabla 5.

Tabla 5. Tipos de estudios epidemiológicos según sus características (modificado de Delgado y Doménech, 2013)

Manipulación de la variable a investigar	• NO → ***Estudios de observación***
	  ○ Sin hipótesis: ***Estudios descriptivos***
	  ○ Con hipótesis: ***Estudios analíticos***

	• SI → ***Estudios de intervención (estudios experimentales)***

Seguimiento	• ***Estudios con seguimiento***
	  ○ Longitudinales
	  ○ No longitudinales
	• ***Estudios transversales***

Momento en que ocurre el efecto respecto al inicio del estudio	• Ya se ha producido cuando se inicia el estudio: ***Estudios retrospectivos*** • Ocurre tras el inicio del estudio: ***Estudios prospectivos***
Sentido	• Hacia delante (desde la exposición al efecto): ***Estudios de cohortes*** • Hacia detrás (desde el efecto a la exposición): ***Estudios de casos y controles*** • Sin sentido: ***Estudios transversales***

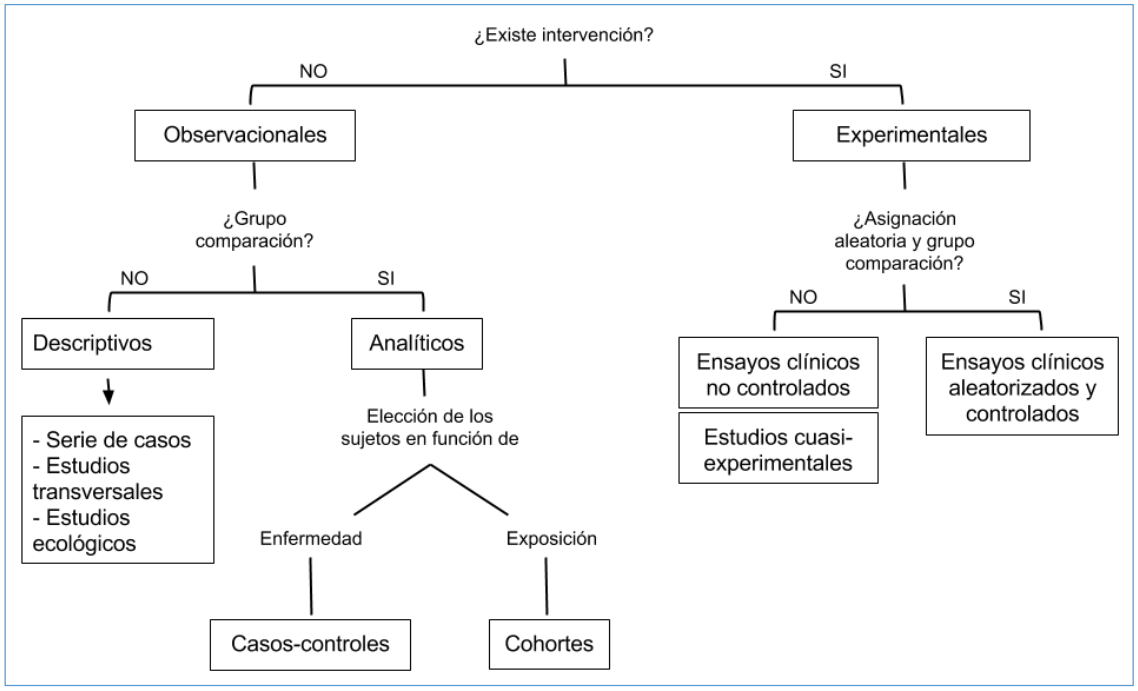
Todas estas características permiten clasificar los diseños de investigación de diferentes maneras. A nuestro parecer, la forma más práctica es aquella que clasifica los diseños según la intervención sobre las variables como mostramos en la tabla 6 y la figura 2.

Tabla 6. Clasificación de los diseños de investigación (modificado de Delgado y Doménech, 2013)

Estudios de observación	• Diseños básicos
	  ○ Estudios de cohortes
	  ○ Estudios de casos y controles
	  ○ Estudios transversales o de corte
	• Diseños híbridos (mezcla de diseños básicos)
	  ○ Estudios de cohorte y casos
	  ○ Estudios de casos y controles anidados en una cohorte
	  ○ Estudios de seguimiento de la prevalencia
	• Diseños incompletos
	  ○ Estudios de mortalidad proporcional
	  ○ Estudios familiares
	  ○ Estudios ecológicos
	  ○ Serie de casos

Estudios de intervención	• Experimentales
	  ○ Clínicos
	  ○ Comunitarios
	• Cuasi-experimentales
	  ○ Clínicos
	  ○ Comunitarios

Figura 2. Clasificación de los diseños de investigación según la intervención



5. SITUACIÓN ACTUAL DE LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS EN EPILEPSIA

La epidemiología nos ayuda a conocer la frecuencia, severidad, historia natural, mortalidad y factores de riesgo asociados a una determinada patología, en este caso la epilepsia. De estos resultados deriva la planificación de los servicios de salud y planteamiento de estrategias que puedan dar solución a los problemas relacionados con la epilepsia.

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más frecuentes, presente en todas las sociedades y grupos de edad. La Organización Mundial de la Salud (OMS)

estima que 50 millones de personas padecen o han padecido epilepsia en algún momento de su vida en todo el mundo (WHO, 2012).

Por tanto, los estudios epidemiológicos sobre la epilepsia son fundamentales para determinar el peso que supone en el sistema de salud, y con ello crear programas que incluyan su prevención, diagnóstico precoz, tratamiento e intervención psicosocial.

Hasta la fecha se han realizado numerosos estudios epidemiológicos, pero la realidad es que todavía existen muchas controversias acerca de la verdadera frecuencia y distribución a lo largo de la geografía mundial de la epilepsia (Bell et al., 2014; Begui y Hesdorffer, 2014).

Los datos disponibles sobre la epidemiología de la epilepsia en Europa y en concreto en nuestro país son escasos. Además las diferentes definiciones de caso, herramientas de cribado y diagnóstico, y en definitiva los distintos métodos epidemiológicos empleados en los estudios publicados hasta el momento, dificultan su interpretación y comparación.

En nuestra revisión nos centraremos en los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha sobre la prevalencia de la epilepsia.

5.1 Prevalencia de la epilepsia en el mundo

En los últimos 50 años se han realizado múltiples estudios sobre la prevalencia de la epilepsia en más de 30 países a lo largo de los cinco continentes, pero son todavía muchas las zonas sin explorar. En estudios previos se ha sugerido que entre un 1,5 y 5% de la población tendrá crisis no febriles en algún momento de su vida (Bell y Sander, 2001; Sander y Shorvon, 1996).

La mayor parte de los estudios ofrecen datos sobre la epilepsia activa (EA), siendo escasos los que también aportan resultados sobre la epilepsia a lo largo de la vida (ELV). Las cifras son dispares y varían entre 2,3 por cada 1000 habitantes en un estudio realizado en Libia (Sridharan et al., 1986) hasta 57 por cada 1000 habitantes en una pequeña comunidad en Panamá (Gracia et al., 1990), en el caso de la epilepsia activa. Por otro lado, los resultados acerca de la prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida

fluctuan entre 2,9 por 1000 habitantes en Rochester en el año 1940 (Hauser et al., 1991) y 32,1 por 1000 habitantes en un área rural de Perú (Montano et al., 2005). En un estudio en el que se recopilan los trabajos sobre la frecuencia de la epilepsia en el África subsahariana encuentran valores tan elevados como 74 por 1000 habitantes en un trabajo realizado en una población de Costa de Marfil (Preux y Druet-Cabanac, 2005) pero desconocemos si estos datos atienden a epilepsia activa o epilepsia a lo largo de la vida y no hemos podido obtener dicho trabajo. A pesar de estos valores extremos, la mayoría de los autores consideran que la prevalencia de epilepsia activa se encuentra en cifras entre 5-10 por 1000 habitantes aplicable a la población mundial general (Sander y Shorvon, 1996).

Un trabajo pionero y referente para posteriores estudios fue el publicado por Hauser y cols en 1991, en el que se analiza la evolución de la prevalencia de la epilepsia en Rochester entre los años 1940 y 1980 mediante la revisión de registros sanitarios. Hallaron unos valores de prevalencia ajustada a la edad y para la población americana del año 1980 en alza con el paso del tiempo, siendo para la epilepsia activa 2,7 en 1940 hasta 6,8 por 1000 habitantes en 1980, y para la epilepsia a lo largo de la vida 2,9 en 1940 y 8,2 por 1000 habitantes en 1980 (Hauser et al., 1991).

En el año 2009, Banerjee y cols realizaron una revisión de los trabajos publicados en inglés desde el año 1965 hasta ese momento en el campo de la epidemiología de la epilepsia a nivel mundial, centrándose principalmente en el análisis metodológico y de calidad de los diferentes estudios. Seleccionaron 48 estudios de prevalencia de la epilepsia que cumplían los estándares de calidad, de los cuales 30 eran estudios basados en encuestas poblacionales y los restantes eran estudios obtenidos a partir de registros sanitarios (Banerjee et al., 2009). Los datos analizados en dicha revisión fueron aquellos referidos a la prevalencia de epilepsia activa, mostrándose en sus valores crudos y ajustados a la edad para la población norteamericana del año 2000 con el fin de poder comparar los estudios entre sí. En los trabajos basados en encuestas poblacionales, la prevalencia cruda oscilaba entre 2,5 en India (Koul et al., 1988) y 37,0 en Nigeria (Osuntokun et al., 1982) por cada 1000 habitantes; mientras que en aquellos basados en registros sanitarios las cifras se encontraban entre 2,7 en el estudio de Rochester en 1940 (Hauser et al., 1991) y 17,7 en un trabajo realizado en Chile (Lavados et al., 1992).

En las figuras 3 y 4 mostramos los resultados de dicha revisión divididos según el tipo de estudio.

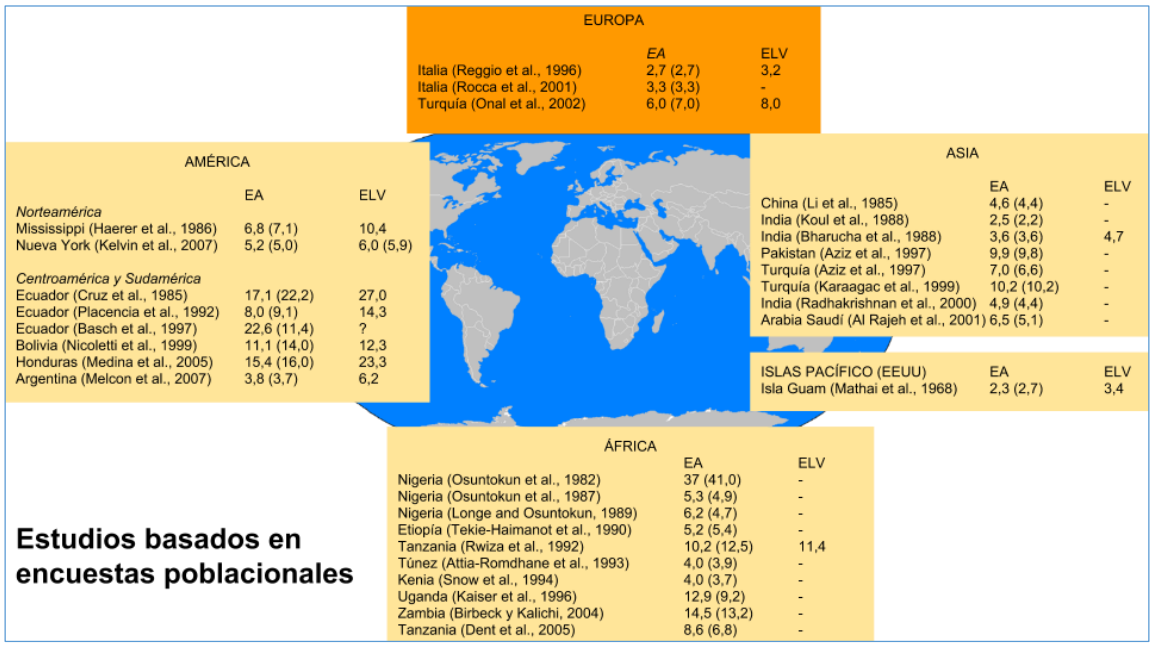
Analizando los resultados de los ***estudios basados en encuestas poblacionales*** escogidos para este trabajo según su distribución por continentes, en Asia se seleccionaron 8 estudios cuyas cifras de prevalencia cruda se encontraban entre 2,5 en India (Koul et al., 1988) y 10,2 en la zona asiática de Turquía (Karaagac et al., 1999). Diez trabajos publicados en África fueron seleccionados para este estudio, con las cifras de prevalencia más bajas encontradas en Kenia 4/1000 habitantes (Snow et al., 1994) y las más elevadas en Nigeria 37/1000 habitantes (Osuntokun et al., 1982). Un nuevo estudio fue llevado a cabo por el mismo autor en Nigeria cinco años después con un tamaño de muestra mayor, obteniendo cifras de prevalencia cruda de 5,3/1000 habitantes (Osuntokun et al., 1987), muy inferiores a las del primer estudio. Los autores argumentan estas diferencias en base a las mejores condiciones sanitarias de Igbo-Ora, la ciudad en la que se llevó a cabo el segundo trabajo, frente a la comunidad rural de Aiyété en la que se realizó el primer trabajo. En dos estudios realizados en Norteamérica, se registró una prevalencia cruda de 5,2 (Kelvin et al., 2007) y de 6,8 (Haerer et al., 1986) por 1000 habitantes. En América Central y Sudamérica el rango de prevalencia cruda variaba entre 3,8 en Argentina (Melcon et al., 2007) y 22,6 en Ecuador (Basch et al., 1997).

Por último, en Europa, la zona de mayor interés para este estudio, se seleccionaron tan sólo 3 estudios basados en encuestas poblacionales, dos de ellos llevados a cabo en Italia y uno en la zona europea de Turquía. Ambos estudios italianos fueron realizados en Sicilia, el primero de ellos restringido a la población de Riposto en el que se encontró una prevalencia cruda de epilepsia activa de 2,7 y de epilepsia a lo largo de la vida de 3,21 por 1000 habitantes (Reggio et al., 1996), y el segundo realizado en tres municipios de Sicilia con una prevalencia de epilepsia activa de 3,3 por 1000 habitantes (Rocca et al., 2001). En un estudio realizado en la zona europea de Estambul (Onal et al., 2002) se obtuvo una prevalencia cruda de epilepsia activa de 6/1000 habitantes y de epilepsia a lo largo de la vida de 8/1000 habitantes.

En la figura 3 mostramos de forma gráfica los resultados de la prevalencia cruda y ajustada a la edad (empleando la población norteamericana del año 2000) de epilepsia

activa obtenida en los estudios basados en encuestas poblacionales que fueron seleccionados por el grupo de Banerjee y colaboradores (Banerjee et al., 2009). Por nuestra parte, hemos realizado una revisión de todos estos estudios y añadido los resultados de la prevalencia cruda de epilepsia a lo largo de la vida en los casos en que se hubiera calculado. En el estudio realizado por Basch y cols en Ecuador, se considera epilepsia activa aquella que haya presentado crisis en los últimos 25 años o esté tomando fármacos antiepilépticos en el momento del estudio, por lo que no es posible definir ambos estratos (Basch et al., 1997).

Figura 3. Prevalencia de epilepsia activa cruda y ajustada a la edad (población norteamericana del año 2000), y prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida cruda; estudios seleccionados basados en encuestas poblacionales extraídos de Banerjee et al.; 2009



Nota: EA= epilepsia activa. ELV= epilepsia a lo largo de la vida. La prevalencia de epilepsia activa se expresa en sus valores cruda y ajustada a la edad para la población de Estados Unidos año 2000. Esta última se muestra entre paréntesis. Los valores se expresan por cada 1000 habitantes.

En este mismo trabajo, se seleccionaron 19 estudios con una metodología basada en la ***revisión de registros sanitarios***. Este tipo de estudios requieren de una infraestructura sanitaria y codificación de la información por lo que habitualmente se realizan en países desarrollados (Banerjee et al., 2009; Ngugi et al. 2010). Catorce estudios de calidad según los autores fueron escogidos, cuyos resultados mostramos en

la figura 4 (Banerjee et al., 2009). Como hemos referido antes, en Norteamérica se llevó a cabo un estudio en Rochester publicado en 1991 (Hauser et al., 1991) que aporta datos sobre la evolución de la prevalencia de la epilepsia activa entre los años 1940 (2,7/1000 habitantes) y 1980 (6,8/1000 habitantes). Es este uno de los estudios más completos de todos los publicados, y de los pocos en el que se consideraron problemas diagnósticos, definiciones y verificación de los casos. En Europa se localizaron para este estudio y en ese momento 11 estudios basados en registros sanitarios, uno de ellos realizado en España por Luengo y cols que mostraba una prevalencia cruda de epilepsia activa de 4/1000 habitantes y de epilepsia a lo largo de la vida de 4,12/1000 habitantes, cuya población estaba limitada a cuatro municipios pertenecientes al nordeste de la Comunidad de Madrid (Luengo et al., 2001). En los estudios europeos, la prevalencia de epilepsia activa oscilaba entre 3,1/1000 habitantes en un estudio realizado en las islas Eolias (Gallitto et al., 2005) y 7,6/1000 habitantes en el estudio de las islas Faroe (Joensen, 1986).

En la figura 4 mostramos de forma gráfica los resultados de la prevalencia cruda y ajustada a la edad empleando la población norteamericana del año 2000 de epilepsia activa obtenida en los estudios basados en registros sanitarios que fueron seleccionados por el grupo de Banerjee y colaboradores (Banerjee et al., 2009). En los casos en los que estuviera disponible, hemos añadido en el gráfico el valor de la prevalencia cruda de epilepsia a lo largo de la vida. En el estudio publicado por Brewis en 1966 no se incluye la definición de epilepsia, por lo que desconocemos si la cifra obtenida se refiere a epilepsia activa o epilepsia a lo largo de la vida.

Figura 4. Prevalencia de epilepsia activa cruda y ajustada a la edad (población norteamericana del año 2000), y prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida cruda, estudios seleccionados basados en registros sanitarios extraídos de Banerjee et al., 2009

ASIA	EA	ELV
Tailandia (Asawavichienjinda., 2002)	7,1 (7,1)	-

AMÉRICA	EA	ELV
Norteamérica		
Rochester, 1940 (Hauser, 1991)	2,7 (2,7)	- (2,9) US 1980
Rochester, 1950 (Hauser, 1991)	4,4 (4,5)	- (5,0) US 1980
Rochester, 1960 (Hauser, 1991)	5,1 (5,5)	- (6,5) US 1980
Rochester, 1970 (Hauser, 1991)	5,4 (5,7)	- (6,9) US 1980
Rochester, 1980 (Hauser, (1991)	6,8 (7,1)	- (8,2) US 1980
Centroamérica y Sudamérica		
Chile (Lavados, 1992)	17,7 (17,6)	-

Estudios basados en registros sanitarios

EUROPA	*EA*	ELV
Inglaterra (Brewis, 1966)	4,8 (5,5)?	?
Noruega (De Graaf, 1974)	3,5 (3,6)	-
Italia (Granieri, 1983)	6,2 (6,3)	-
Islas Faroe (Joensen, 1986)	7,6 (7,7)	-
Italia (Maremmani, 1991)	5,1 (5,2)	-
Suecia (Sidenvall, 1996 / Forsgren 1992)	5,2 (5,1)	-
Italia (Giuliani, 1992)	5,2 (5,3)	-
Islandia (Olafsson, 1999)	4,8 (4,3)	-
España (Luengo, 2001)	4,0 (4,1)	4,12
Islas Eolias (Gallitto, 2005)	3,1 (3,0)	-
Croacia (Bielen, 2007)	4,8 (4,8)	-

Nota: EA= epilepsia activa. ELV= epilepsia a lo largo de la vida. US= United States. La prevalencia de epilepsia activa se expresa en sus valores crudo y ajustado a la edad para la población de Estados Unidos año 2000. Esta última se muestra se muestra entre paréntesis. Los valores se expresan por cada 1000 habitantes.

La prevalencia de la epilepsia a nivel mundial y su **distribución en base al nivel de desarrollo económico** continúa siendo un dilema y motivo de debate actual. Según diversos autores, la prevalencia de la epilepsia varía según el grado de desarrollo de un país, con tendencia a ser más baja en países desarrollados frente a los menos desarrollados y dentro de los países menos desarrollados, mayor en áreas rurales frente a urbanas (Banerjee et al., 2009; Jallon, 1997; Ngugi et al., 2010, Sander y Shorvon, 1996). Se estiman valores de prevalencia de epilepsia en países desarrollados de 4-7 por 1000 personas (Sander y Shorvon, 1996) mientras que en los países en vías de desarrollo la horquilla es más variable con datos que fluctúan entre 0,9 y 74 por 1000 personas (Benamer y Grosset, 2009; Preux y Druet-Cabanac, 2005).

Buscando respuestas en este sentido, Ngugi y cols publicaron un metaanálisis en 2010 en el cual revisaron 65 estudios distribuidos a lo largo de la geografía mundial, 34

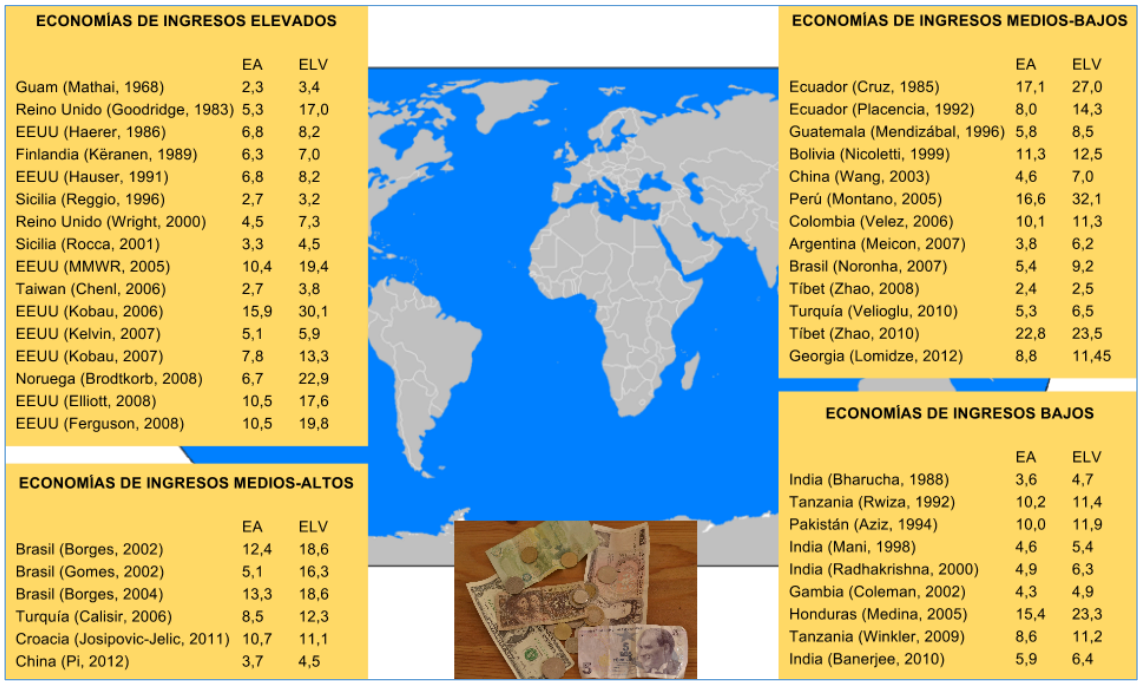
de ellos realizados en países en vías de desarrollo y 31 en países desarrollados (Ngugi et al., 2010). Realizaron un cálculo de la mediana de la prevalencia estimada tanto para epilepsia activa como epilepsia a lo largo de la vida, obteniendo valores dispares. Se incluyeron estudios que definieran la epilepsia activa según criterios de la ILAE (Commission on Epidemiology and Prognosis, 1993) pero también estudios en los que se considerara como epilepsia activa aquella en la que habían existido crisis en el último año pues es un criterio empleado en la mayoría de países en vías de desarrollo. La mediana de la prevalencia estimada para la epilepsia a lo largo de la vida en países desarrollados fue 5,8 por 1000 habitantes (rango 2,7-12,4), mientras que en países en vías de desarrollo fue 10,3 por 1000 habitantes (2,8-37,7) en zonas urbanas y 15,4 por 1000 habitantes en zonas rurales (4,8-49,6). En este mismo estudio y respecto a la epilepsia activa, los datos difieren de los previos, con una mediana y rango en países desarrollados de 4,9 por 1000 habitantes (2,3-10,3), frente a los obtenidos en países en vías de desarrollo, donde se obtuvieron cifras en áreas urbanas de 5,9 por 1000 habitantes (3,4-10,2) y en áreas rurales de 12,7 por 1000 habitantes (3,5-45,4). Concluyen estos autores que los valores de prevalencia son mayores en los países en vías de desarrollo especialmente en zonas rurales mientras que en las zonas urbanas los valores se aproximan más a los de los países desarrollados, datos que relacionan con un mejor acceso a la sanidad, al diagnóstico y a los tratamientos en las zonas urbanas. También destacan que los estudios con un tamaño de muestra pequeño (n<1000) y aquellos realizados en zonas menos desarrolladas se relacionan con cifras mayores de prevalencia (Ngugi et al., 2010).

Una revisión llevada a cabo por Sander y Shorvon en 1996 apunta en la misma dirección encontrando valores de prevalencia de la epilepsia más elevados en países menos desarrollados y dentro de estos en zonas rurales. Estos autores encuentran como obtáculo para interpretar esta diferencia que los estudios realizados en países en vías de desarrollo se llevan a cabo a pequeña escala y en pequeñas o seleccionadas poblaciones que podrían presentar tasas elevadas de etiología genética o enfermedades infecciosas (Sander y Shorvon, 1996).

En una revisión reciente del tema, Bell y cols proponen que el rango de prevalencia de epilepsia a nivel mundial podría ser similar, pero su comparación está

limitada por la falta de estudios basados en encuestas poblacionales llevados a cabo en los países desarrollados y por las variaciones en la definición de la epilepsia activa. Respecto al estudio de Ngugi y cols, destacan que la proporción de epilepsia activa fue superior en los países desarrollados y en las zonas urbanas de los países en vías de desarrollo, relacionando este dato con la definición de epilepsia activa empleada y por el hecho de que tan solo el 28% de los estudios analizados incluyen ambas epilepsia activa y epilepsia a lo largo de la vida. En este artículo, Bell y cols realizan un análisis y comparación de los estudios realizados a nivel mundial que incluyen de forma simultánea y **en la misma cohorte resultados sobre epilepsia activa y epilepsia a lo largo de la vida**, separando dichos estudios según **nivel económico**. Encuentran un rango de prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida similar en las diferentes zonas económicas estudiadas que fueron clasificadas en cuatro categorías y cuyos resultados se expresan a continuación: economías de elevados ingresos (3,2-30,1 por 1000 habitantes), economías de ingresos medio-altos (4,5-18,6 por 1000 habitantes), economías de ingresos medio-bajos (2,5-32,1 por 1000 habitantes) y economías de bajos ingresos (4,7-23,3 por 1000 habitantes). Respecto a las cifras de epilepsia activa, tampoco encontraron diferencias en los rangos de prevalencia en las cuatro zonas geográficas, con valores para cada nivel económico expresados entre paréntesis: economías de elevados ingresos (2,3-15,9 por 1000 habitantes), economías de ingresos medio-altos (3,7-13,3 por 1000 habitantes), economías de ingresos medio-bajos (2,4-22,8 por 1000 habitantes) y economías de bajos ingresos (3,6-15,4 por 1000 habitantes). Argumentan que la situación es menos clara si se restringe la valoración a los estudios basados en encuestas poblacionales, puesto que los datos en los países de altos ingresos variarían hasta 3,2-10,4 por 1000 habitantes para la epilepsia a lo largo de la vida y 2,3-6,8 por 1000 habitantes para la epilepsia activa. En los demás grupos se mantiene estable, probablemente debido a que la mayoría de los estudios en estos países se basan en encuestas poblacionales (Bell et al., 2014). Para este estudio se seleccionaron tan solo 6 estudios realizados en Europa, y que fueron llevados a cabo en Inglaterra, Finlandia, Noruega, Italia y Croacia. Ningún estudio español fue incluido. En la figura 5 se muestran los resultados de la prevalencia cruda de epilepsia activa y a lo largo de la vida de los estudios seleccionados en el trabajo de Bell y cols.

Figura 5. . Prevalencia cruda de epilepsia activa y a lo largo de la vida mostrados según las diferentes áreas económicas a nivel mundial, estudios seleccionados extraídos de Bell et al., 2014.



ECONOMÍAS DE INGRESOS ELEVADOS

	EA	ELV
Guam (Mathai, 1968)	2,3	3,4
Reino Unido (Goodridge, 1983)	5,3	17,0
EEUU (Haerer, 1986)	6,8	8,2
Finlandia (Këranen, 1989)	6,3	7,0
EEUU (Hauser, 1991)	6,8	8,2
Sicilia (Reggio, 1996)	2,7	3,2
Reino Unido (Wright, 2000)	4,5	7,3
Sicilia (Rocca, 2001)	3,3	4,5
EEUU (MMWR, 2005)	10,4	19,4
Taiwan (Chenl, 2006)	2,7	3,8
EEUU (Kobau, 2006)	15,9	30,1
EEUU (Kelvin, 2007)	5,1	5,9
EEUU (Kobau, 2007)	7,8	13,3
Noruega (Brodtkorb, 2008)	6,7	22,9
EEUU (Elliott, 2008)	10,5	17,6
EEUU (Ferguson, 2008)	10,5	19,8

ECONOMÍAS DE INGRESOS MEDIOS-ALTOS

	EA	ELV
Brasil (Borges, 2002)	12,4	18,6
Brasil (Gomes, 2002)	5,1	16,3
Brasil (Borges, 2004)	13,3	18,6
Turquía (Calisir, 2006)	8,5	12,3
Croacia (Josipovic-Jelic, 2011)	10,7	11,1
China (Pi, 2012)	3,7	4,5

ECONOMÍAS DE INGRESOS MEDIOS-BAJOS

	EA	ELV
Ecuador (Cruz, 1985)	17,1	27,0
Ecuador (Placencia, 1992)	8,0	14,3
Guatemala (Mendizábal, 1996)	5,8	8,5
Bolivia (Nicoletti, 1999)	11,3	12,5
China (Wang, 2003)	4,6	7,0
Perú (Montano, 2005)	16,6	32,1
Colombia (Velez, 2006)	10,1	11,3
Argentina (Meicon, 2007)	3,8	6,2
Brasil (Noronha, 2007)	5,4	9,2
Tíbet (Zhao, 2008)	2,4	2,5
Turquía (Velioglu, 2010)	5,3	6,5
Tíbet (Zhao, 2010)	22,8	23,5
Georgia (Lomidze, 2012)	8,8	11,45

ECONOMÍAS DE INGRESOS BAJOS

	EA	ELV
India (Bharucha, 1988)	3,6	4,7
Tanzania (Rwiza, 1992)	10,2	11,4
Pakistán (Aziz, 1994)	10,0	11,9
India (Mani, 1998)	4,6	5,4
India (Radhakrishna, 2000)	4,9	6,3
Gambia (Coleman, 2002)	4,3	4,9
Honduras (Medina, 2005)	15,4	23,3
Tanzania (Winkler, 2009)	8,6	11,2
India (Banerjee, 2010)	5,9	6,4

Nota: EA= epilepsia activa, ELV= epilepsia a lo largo de la vida. Los valores se expresan por cada 1000 habitantes.

En el año 2005, Burneo y cols publicaron una revisión sistemática sobre la epidemiología de la epilepsia en Latinoamérica incluyendo los estudios poblacionales realizados hasta la fecha. Escogieron 32 trabajos sobre prevalencia de la epilepsia a través de los cuales calcularon la mediana de la prevalencia, siendo para la epilepsia activa de 12,4 por cada 1000 habitantes (rango 5,1-57) y para la epilepsia a lo largo de la vida de 17,8 (rango 6-44,3). Concluyen los autores que las cifras eran superiores a las de los trabajos realizados en América del Norte, y no encontraron diferencias en base al tipo de área rural o urbana (Burneo et al., 2005).

En ese mismo año, Preux y Druet-Cabanac investigan la epidemiología de la epilepsia en el África sub-Sahariana mediante la revisión de estudios poblacionales que siguen una metodología puerta-a-puerta, considerados el patrón oro en este tipo de países, y la mayor parte de ellos no accesibles para la comunidad científica. Encontraron una mediana de la prevalencia de 15 por cada 1000 habitantes, con unos valores que fluctúan entre 5,2 y 74,4 por cada 1000 habitantes (Preux y Druet-Cabanac, 2005).

Por otra parte, en 2009 se publicó una revisión de todos los estudios epidemiológicos llevados a cabo en los países árabes (Benamer y Grosset, 2009) para el que se eligieron 5 trabajos de prevalencia, dos de ellos realizados en Sudán, uno en Libia, otro en Túnez y uno en Arabia Saudí. Los valores de prevalencia de epilepsia varían entre 0,9 en uno de los trabajos de Sudán (Younis, 1983) y 6,5 por 1000 habitantes en el desarrollado en Arabia Saudí (Al Rajeh et al., 2001), con una mediana de 2,3 por 1000 habitantes (Benamer y Grosset, 2009).

Por último, se ha publicado un análisis sistemático sobre la epilepsia en Asia que incluye aspectos epidemiológicos en el que se obtiene una mediana de prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida de 6 por 1000 habitantes con cifras que varían entre 1,5 y 14 por 1000 habitantes, situándose estos valores por debajo de los obtenidos en otros países en vías de desarrollo de otras zonas del mundo (Mac et al., 2007).

Además de los trabajos analizados hasta este momento, en la tabla 7 mostramos los resultados de los trabajos distribuidos a lo largo de la geografía americana, asiática y africana que han sido objeto de revisión por nuestra parte. Los trabajos europeos serán analizados en el siguiente apartado. En Oceanía, para nuestro conocimiento, no hemos encontrado ningún trabajo sobre la prevalencia de la epilepsia. No hemos incluido aquellos estudios enfocados sólo al análisis de la prevalencia en los niños puesto que no es el objetivo de nuestro trabajo.

Tabla 7. Estudios epidemiológicos: prevalencia de la epilepsia en América, África y Asia.

Referencia	Zona geográfica	Prevalencia ELV/1000 hab	Prevalencia EA/1000 hab	Ajustada a población
Norteamérica				
Mathai et al, 1968	Islas Mariana	3,4	2,3 (2,7)	EEUU 2000*
Haerer et al., 1986	Mississippi	10,43	6,78 (7,1)	EEUU 2000*
Hauser et al, 1991	Rochester, 1940	ND (2,9)	2,7 (2,7) 2,7 (2,7)	EEUU 1980 EEUU 2000*
Hauser et al, 1991	Rochester, 1950	ND (5,0)	4,4 (4,6) 4,4 (4,5)	EEUU 1980 EEUU 2000*
Hauser et al, 1991	Rochester, 1960	ND (6,5)	5,1 (5,4) 5,1 (5,5)	EEUU 1980 EEUU 2000*
Hauser et al, 1991	Rochester, 1970	ND (6,9)	5,4 (5,7) 5,4 (5,7)	EEUU 1980 EEUU 2000*
Hauser et al, 1991	Rochester, 1980	ND (8,2)	6,8 (6,8)	EEUU 1980

Referencia	Zona geográfica	Prevalencia ELV/1000 hab	Prevalencia EA/1000 hab	Ajustada a población
			6,8 (7,1)	EEUU 2000*
Kelvin et al, 2007	Nueva York	6,0 (5,9)	5,2 (5,0)	EEUU 2000
Ferguson et al, 2008	Carolina del Sur	20,0	10,0	-
Parko y Thurman, 2009	Navajo Nation	18,6 (20,0)	9,2 (10,2)	EEUU 2000
Centro y Sudamérica				
Cruz et al, 1985	Ecuador (Quiroga)	27,0	17,1 (22,2)	EEUU 2000*
Gracia et al, 1988	Panamá (Panamá)	ND	22,5	-
Gracia et al, 1990	Panamá (Changuinola)	ND	57	-
Placencia et al, 1992c	Ecuador (Sierra andina ecuatoriana)	19,5	8,0 (9,1)	EEUU 2000*
Lavados et al, 1992	Chile (El Salvador)	ND	17,7 (18,5) 17,7 (17,6)	Chile 1989 EEUU 2000*
Mendizabal et al, 1996	Guatemala (Suacite)	8,5	5,8	-
Basch et al, 1997	Ecuador (Paluguillo)		22,6 (11,4) ¿?ª	EEUU 2000*
Nicoletti et al, 1999	Bolivia (Cordillera)	12,3 (13,5)	11,1 (12,0) 11,1 (14,0)	WHO EEUU 2000*
García-Noval et al, 2001	Guatemala (El Jocote,Quesada)	29	17,9	-
Pradilla et al, 2002	Colombia (Bucaramanga, Piedecuesta, Aratoca)	22,7	ND	-
Borges et al, 2004	Brasil (Sao José do Rio Preto)	18,6	13,3	-
Montano et al, 2005	Perú (Matapalo)	32,1	16,6	-
Medina et al, 2005	Honduras	23,3	15,4 (16,0)	EEUU 2000*
Velez et al, 2006	Colombia	11,3	10,1	-
Melcon et al, 2007	Argentina (Junín)	6,2 (6,3)	3,8 (3,9) 3,8 (3,7)	WHO EEUU 2000*
Noronha et al, 2007	Brasil	9,2	5,4	Brasil 2000
África				
Osuntokun et al, 1982	Nigeria (Aiyete)	ND	37 (41)	EEUU 2000*
Sridharan et al, 1986	Libia (Benghazi)	ND	2,3 (1,9)	Alemania
Osuntokun et al, 1987	Nigeria (Igbo-Ora)	ND	5,3 (5,0) 5,3 (4,9)	EEUU 1970 EEUU 2000*
Rwiza et al, 1992	Tanzania (Ulanga)	11,4	10,2 (12,1) 10,2 (12,5)	EEUU 1970 EEUU 2000*
Attia-Romdhane et al,1993	Túnez (Kelibia)	ND	4,04 (3,64) 4,04 (3,9)	WHO EEUU 2000*
Kaiser et al, 1996	Uganda (Kabende)	ND	13 (11) 13 (9,2)	World EEUU 2000*
Birbeck y Kalichi, 2004	Zambia (Chikankata)	ND	12,5	-

Referencia	Zona geográfica	Prevalencia ELV/1000 hab	Prevalencia EA/1000 hab	Ajustada a población
Dent et al, 2005	Tanzania (Nachinwea)	ND	8,6 (7,4) 8,6 (6,8)	WHO EEUU 2000*
Winkler et al, 2009	Tanzania (Haydom)	11,2 (13,2)	8,7 (9,1)	WHO
Asia				
Li et al, 1985	China (6 ciudades)	4,57 (4,4)	ND	EEUU 1960
Bharucha et al, 1988	India (Bombay)	4,7	3,6 (3,6)	EEUU 2000*
Koul et al, 1988	India (Kashmir)	ND	2,47 (2,2)	EEUU 2000*
Aziz et al, 1997ª	Pakistan (Karachi)	ND	9,98 (9,85) 9,98 (9,8)	EEUU 1960 EEUU 2000*
Aziz et al, 1997ª	Turquía (Anatolia)	ND	7,0 (7,14) 7,0 (6,6)	EEUU 1960 EEUU 2000*
Karaagac et al, 1999	Turquía (Silivri)	ND	10,2 (10,2)	EEUU 2000*
Radhakrishnan et al, 2000	India (Kerala)	ND	4,9 (4,7) 4,9 (4,4)	EEUU 1980 EEUU 2000*
Al Rajeh et al, 2001	Arabia Saudí (Thugbah)	ND	6,54 (5,1)	EEUU 2000*
Banerjee et al, 2010	India (Calcuta)	ND	5,9 (5,7)	WHO

Nota: Los valores se expresan en sus valores crudos y, entre paréntesis, los ajustados a la población concreta empleada en cada trabajo. EA= epilepsia activa, ELV= epilepsia a lo largo de la vida, EEUU= Estados Unidos, ND= no disponible. *datos ajustados a la población norteamericana del año 2000 calculados en el trabajo de Banerjee et al., 2009. ¿?ª En este estudio se define la epilepsia activa como haber tenido crisis en los últimos 25 años o tomar tratamiento con FAEs. Los valores se expresan por cada 1000 habitantes.

De todos estos trabajos podemos concluir que la prevalencia es especialmente alta en Latinoamérica y en algunos países de África. En ese sentido se ha sugerido una relación etiológica con procesos infecciosos cerebrales (principalmente la cisticercosis), patología perinatal intracraneal y factores hereditarios (Bell y Sander, 2001; Preux y Druet-Cabanac, 2005; Yemadje et al., 2011). Asimismo se ha observado una prevalencia más baja en Asia, probablemente porque se detectan menos casos debido al estigma social y cultural que supone el padecer epilepsia en estos países (Aziz et al., 1997b; Benamer y Grosset, 2009; Jacobi et al., 2005; Nehra et al., 2014).

No parece haber diferencias en cuanto a la **raza** (Bell y Sander, 2001), aunque en algunos estudios realizados a pequeña escala en Estados Unidos se ha observado una prevalencia más elevada en americanos de raza negra en comparación con americanos de raza blanca (Haerer et al., 1986; Shamansky y Glaser, 1979). Otros autores han

relacionado estos datos con la premisa de que la epilepsia es más frecuente en los grupos con menor nivel socioeconómico (Bell y Sander, 2001).

El bajo **nivel socioeconómico** se considera un factor de riesgo para la epilepsia, tanto para desarrollarla como de aumento en la mortalidad (Begui y Hesdorffer, 2014; Hersdorffer et al., 2005; Noronha et al., 2007). En los países con elevada renta per cápita la proporción de personas que viven en la pobreza es menor que en los países con renta baja, por definición. Algunos estudios han mostrado que en las zonas más deprimidas económicamente de los países con elevados ingresos se observan cifras de prevalencia más elevadas y cercanas a las publicadas en países con menor nivel económico (Kaiboriboom et al., 2013).

Respecto al **sexo**, parece haber una mayor frecuencia de epilepsia entre los varones a lo largo de la geografía mundial (Al Rajeh et al., 2001; Basch et al., 1997; Benamer y Grosset, 2009; Bharucha et al., 1988; Bielen et al., 2007; Birbeck y Kalichi, 2004; Dent et al., 2005; Forsgren, 1992; Giuliani et al., 1992; Granieri et al., 1983; Guekht et al., 2010; Haerer et al., 1986; Hauser et al., 1991; Joensen, 1986; Josipovic-Jelic et al., 2011; Keränen et al., 1989; Koul et al., 1988; Li et al., 1985; Maremmani et al., 1991; Olafsson y Hauser, 1999; Onal et al., 2002; Oun et al., 2003; Picot et al., 2008; Radhakrishnan et al., 2000; Rocca et al., 2001; Sander y Shorvon, 1987; Sidenvall et al., 1996; Snow et al., 1994), aunque las diferencias son pequeñas y en algunos casos no significativas. Se ha sugerido que la razón sea una mayor incidencia de traumatismos craneoencefálicos en hombres, si bien esta teoría no ha podido ser confirmada (Sander y Shorvon, 1987).

Respecto a la **edad** parece haber una tendencia bimodal con dos picos de mayor frecuencia de la enfermedad en términos de incidencia, el primero en la infancia y adolescencia y el segundo a partir de los 60 años, con un descenso durante la edad media de la vida, mientras que la prevalencia aumenta con la edad estabilizándose en las edades medias para posteriormente aumentar de nuevo (Al Rajeh et al., 2001; Banerjee et al., 2009; Benamer y Grosset, 2009; Brodie y Kwan, 2005; Forsgren et al., 1996; Granieri et al., 1983; Hauser et al., 1991; Osuntokun et al., 1987). Este patrón se presenta en mayor medida en los países desarrollados, mientras que en los países en vías de desarrollo se ha observado en la mayoría de los trabajos que la prevalencia no

aumenta a partir de los 60 años e incluso puede disminiur (Banerjee et al., 2009; Basch et al., 1997; Lavados et al., 1992; Medina et al., 2005; Nicoletti et al., 1999). Como argumentan Medina y cols, el origen de esto puede estar en una menor esperanza de vida y una mayor mortalidad dadas las particulares condiciones socio-sanitarias de estos países (Medina et al., 2005).

5.2 Prevalencia de la epilepsia en Europa

Los datos disponibles hasta el momento actual son escasos a nivel europeo, especialmente en el centro y la cuenca mediterránea, planteándose por tanto un importante reto en el conocimiento de la epidemiología de la epilepsia.

La mayor parte de los estudios han sido realizados en países situados en el norte de Europa e Italia (Brewis et al., 1966; Brodtkorb y Sjaastad, 2008; Cossu et al., 2012; Christensen et al., 2007a; Cockerell et al., 1995; De Graaf, 1974; De la Court et al., 1996; Forsgren, 1992; Gallitto et al., 2005; Goodridge y Shorvon, 1983; Granieri et al., 1983; Giuliani et al., 1992; Giussani et al., 2014a; Giussani et al., 2014b; Joensen, 1986; Keränen et al., 1989; Linehan et al., 2010; Maremmani et al., 1991; Meneghini et al., 1991; Olafsson y Hauser, 1999; Öun et al., 2003; Reggio et al., 1996; Rocca et al., 2001; Sidenvall et al., 1996; Sillanpää, 1973; Tidman et al., 2003; Waaler et al., 2000), mientras que en la zona centroeuropea y especialmente en la cuenca mediterránea occidental son escasos.

Estudios previos muestran resultados sobre prevalencia de epilepsia activa que varían entre 2,7 por 1000 habitantes en un estudio realizado en Sicilia (Reggio et al., 1996) y 10,9 por 1000 habitantes en Croacia (Josipovic-Jelic et al., 2011). Igual que ocurre en otras zonas del mundo, los estudios que incluyen resultados de epilepsia a lo largo de la vida son una minoría (Brodtkorb y Sjaastad, 2008; De Graaf, 1974; Gallitto et al., 2005; Goodridge y Shorvon, 1983; Giussani et al., 2014a; Giussani et al., 2014b; Linehan et al., 2010; Picot et al., 2008; Reggio et al., 1996), e incluyen cifras que varían entre 3,2 en el estudio de Sicilia nombrado previamente (Reggio et al., 1996) y 17 por 1000 habitantes en un estudio realizado en una población de 6000 personas en Inglaterra (Goodridge y Shorvon, 1983).

En los países en los que no hay disponibles estudios de prevalencia se tiende a adoptar las cifras obtenidas en los países vecinos, habitualmente con cifras estimadas entre 4 y 10 casos por 1000 habitantes (Sander, 2003).

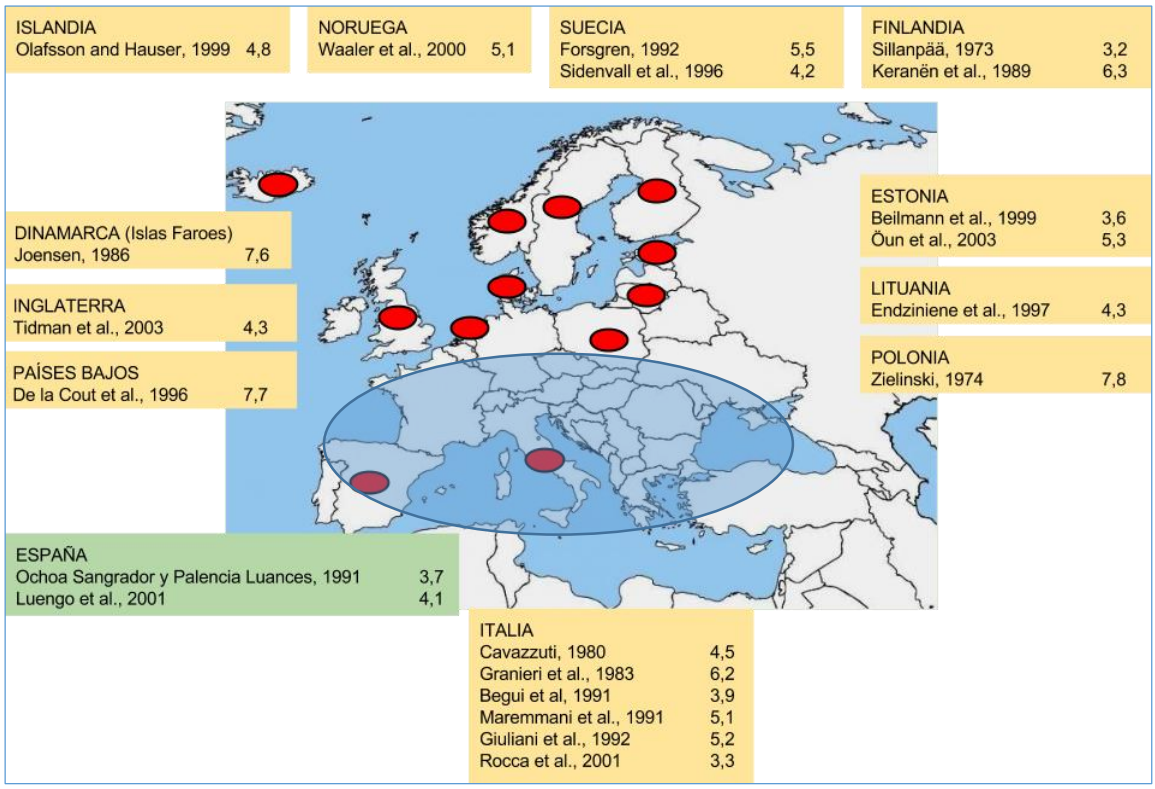
Respecto a la metodología, la mayor parte de los trabajos han sido realizados basados en registros sanitarios.

La primera revisión sistemática llevada a cabo en Europa sobre este aspecto y publicada por Forsgren y cols en 2005, pone de manifiesto un gradiente geográfico en cuanto a los trabajos realizados y una carencia de datos en muchos de los países europeos. Los autores realizan un análisis de los estudios sobre la epidemiología de la epilepsia publicados hasta ese momento en Europa, centrándose en la epilepsia activa. La mayoría de los estudios habían sido realizados en países situados en el norte de Europa, principalmente países escandinavos e Inglaterra (Forsgren, 1992; Ericksson y Koivikko, 1997; Joensen, 1986; Keränen et al., 1989; Olafsson y Hauser, 1999; Sidenvall et al., 1996; Sillanpää, 1973; Tidman et al., 2003; Waaler et al., 2000), mientras que en el centro, este y especialmente en la cuenca mediterránea occidental eran escasos. En esta última zona, tan sólo se encontró un trabajo de calidad sobre incidencia de la epilepsia realizado en Francia (Loisseau et al., 1990), y dos trabajos de prevalencia realizados en España (Ochoa Sangrador y Palencia Luances, 1991; Luengo et al., 2001). Los valores de prevalencia de epilepsia activa encontrados para este trabajo varían entre 3,2 en un estudio realizado en Finlandia (Sillanpää, 1973) y 7,8 por 1000 habitantes en un estudio en Polonia (Zielinsky, 1974), con una mediana de 5,2 por 1000 habitantes.

Los autores realizan un análisis de los trabajos según el grupo de edad de los sujetos del estudio, encontrando ocho estudios que incluyen todas las edades (Begui et al., 1991; Joensen, 1986; Granieri et al, 1983; Giuliani et al, 1992; Maremmani et al, 1991; Olafsson y Hauser, 1999; Rocca et al., 2001; Zielinski, 1974), cuatro únicamente en adultos uno de ellos con edades superiores a 55 años (De la Court et al., 1996; Forsgren, 1992; Keränen et al., 1989; Öun et al., 2003), un estudio realizado a partir de los 10 años de edad (Luengo et al., 2001) y diez estudios que solo incluyen niños (Beilmann et al., 1999; Brorson, 1970; Cavazzuti, 1980; Endziniene et al., 1997; Erickson y Koivikko, 1997; Ochoa Sangrador y Palencia Luances, 1991; Sidenvall et al., 1996; Sillanpää, 1973; Tidman et al., 2003; Waaler et al., 2000). Respecto a los resultados, los

estudios desarrollados en todas la edades aportan datos de prevalencia de epilepsia activa entre 3,3 (Rocca et al., 2001) y 7,8 por 1000 habitantes (Zielinski, 1974). En los estudios llevados a cabo sólo en adultos, las cifras varían entre 5,3 (Öun et al., 2003) y 6,3 por 1000 habitantes (Keränen et al., 1989). Se ha excluido en el grupo de sólo adultos el resultado del estudio llevado a cabo en personas entre 55 y 94 años en Holanda, que mostró una prevalencia de epilepsia activa más elevada siendo de 7,8 por 1000 habitantes (De la Court et al., 1996). Los valores de prevalencia de epilepsia activa varían para esta revisión entre 3,2 (Sillanpää, 1973) y 5,1 (Waaler et al., 2000) por 1000 habitantes en los estudios que incluyen sólo niños. En la figura 6 mostramos los resultados de la prevalencia cruda de epilepsia activa obtenida en los trabajos europeos seleccionados por Forsgren y cols (Forsgren et al., 2005).

Figura 6. Distribución geográfica y resultados de la prevalencia cruda de epilepsia activa de los estudios europeos seleccionados por Forsgren y cols (Forsgren et al., 2005)



Nota: Los resultados se expresan por cada 1000 habitantes

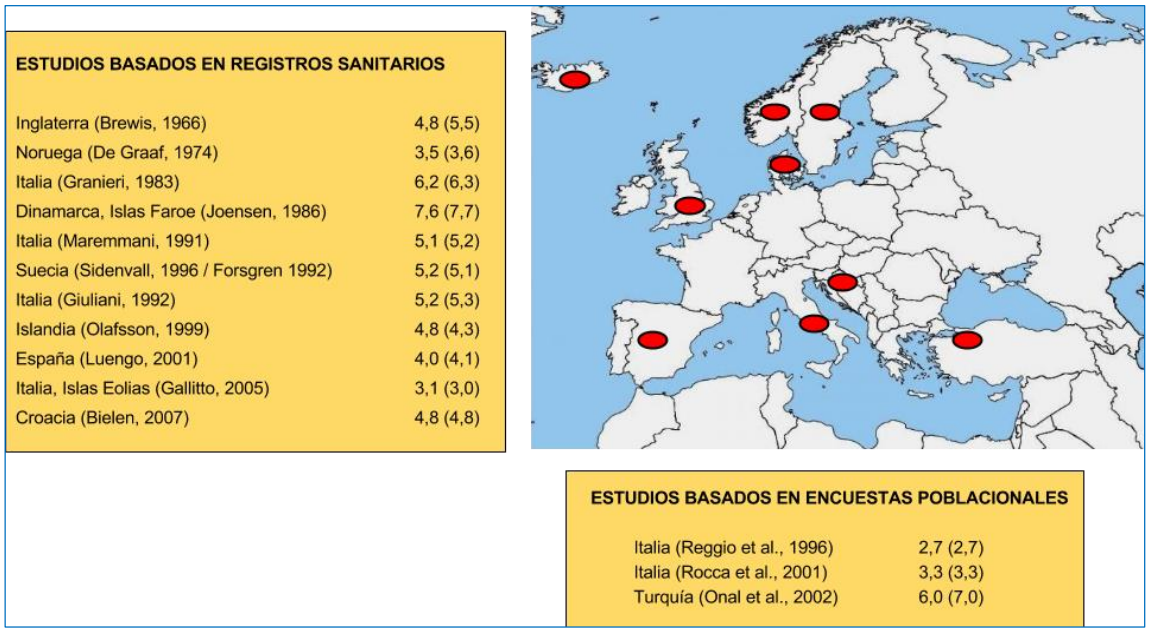
Posteriormente y como comentamos en el capítulo anterior, Banerjee y cols publicaron en 2009 una revisión sistemática a nivel mundial de los estudios

epidemiológicos realizados desde 1965 hasta la fecha publicados en inglés y accesibles a través de Medline, centrándose en su metodología. Encontraron 48 estudios de calidad, de los cuales 30 fueron realizados mediante encuestas poblacionales y el resto a través de la revisión de registros sanitarios. De estos trabajos seleccionados, tan sólo 3 estudios basados en encuestas poblacionales y 11 basados en registros sanitarios eran europeos (Banerjee et al., 2009).

De los 3 trabajos basados en encuestas poblacionales, dos de ellos se realizaron en Italia y uno en la zona europea de Turquía. Ambos estudios italianos parten de la zona de Sicilia, el primero de ellos restringido a la población de Riposto en el que se encontró una prevalencia cruda de epilepsia activa de 2,7 y de epilepsia a lo largo de la vida de 3,2 por 1000 habitantes (Reggio et al., 1996), mientras que el segundo fue realizado en tres municipios de Sicilia mostrando una prevalencia de epilepsia activa de 3,3 por 1000 habitantes (Rocca et al., 2001). En un estudio realizado en la zona europea de Estambul (Onal et al., 2002) se obtuvo una prevalencia cruda de epilepsia activa de 6/1000 habitantes y de epilepsia a lo largo de la vida de 8/1000 habitantes (Banerjee et al, 2009).

En Europa se localizaron para este estudio y en ese momento 11 trabajos basados en registros sanitarios, uno de ellos realizado en España por Luengo y cols que mostraba una prevalencia cruda de epilepsia activa de 4/1000 habitantes y de epilepsia a lo largo de la vida de 4,12/1000 habitantes (Luengo et al., 2001), pero cuya población estaba limitada a cuatro municipios pertenecientes al nordeste de la Comunidad de Madrid. El resto de estudios europeos seleccionados fueron realizados en Croacia (Bielen et al., 2007), Dinamarca (Joensen, 1986), Inglaterra (Brewis et al., 1966), Islandia (Olafsson y Hauser, 1999), Italia (Gallito et al., 2005; Giuliani et al., 1992; Maremmani et al, 1991), Noruega (De Graaf, 1974) y Suecia (Forsgren, 1992; Sidenvall et al., 1996). Los valores para la prevalencia de epilepsia activa oscilan entre 3,1/1000 habitantes en el estudio realizado en las islas Eolias (Gallitto et al., 2005) y 7,6/1000 habitantes en el estudio de las islas Faroe (Joensen, 1986). En la figura 7 se muestran los resultados de la prevalencia de epilepsia activa en los países europeos incluidos en la revisión de Banerjee y cols (Banerjee et al., 2009).

Figura 7. Distribución geográfica de los estudios europeos seleccionados por Banerjee y cols, clasificados según su metodología (Banerjee et al., 2009).



Nota: *Se muestran los resultados de la prevalencia cruda de epilepsia activa obtenida en cada uno de ellos y entre paréntesis la prevalencia ajustada a la población americana del año 2000, expresada por 1000 habitantes*

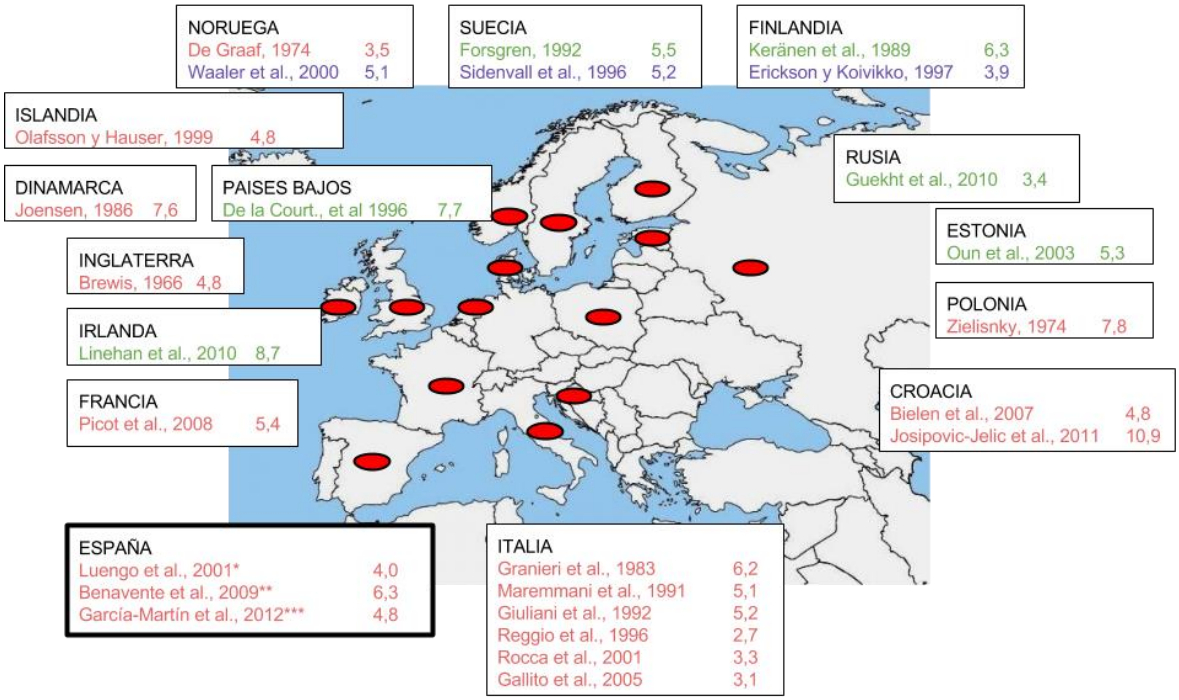
Entre las revisiones sistemáticas de Forsgren 2005 y Banerjee 2009 fueron publicados otros artículos de interés realizados en Francia (Picot et al., 2008) y España (Benavente et al., 2009), que no fueron incluidos en el trabajo de Banerjee y cols.

Picot y cols realizaron un estudio mediante la revisión de registros de bases de datos sanitarias en la zona de Béziers, una población situada en el sur de Francia. La parte occidental del sur de Europa es una de las menos exploradas en cuanto a la epidemiología de la epilepsia existiendo en Francia y en ese momento tan sólo un estudio de incidencia (Loisseau et al., 1990). Encontraron una prevalencia ajustada a la edad de epilepsia activa de 5,39 por 1000 habitantes. El término definido en el estudio como epilepsia a lo largo de la vida incluye pacientes con epilepsia no activa pero sólo aquellos que reciben tratamiento, e incluye también pacientes con una única crisis pero alto riesgo de recurrencia (fueron excluidos en la valoración de epilepsia activa), obteniendo una prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida de 6,06 por 1000 habitantes (Picot et al., 2008).

En el año 2009, Benavente y cols realizaron un estudio en adolescentes en la zona de Huesca basado en la revisión de registros sanitarios encontrando una prevalencia de epilepsia activa de 6,3 por 1000 habitantes (Benavente et al, 2009). Analizaremos con más detalle este estudio en el siguiente apartado.

Un estudio español publicado en 2012 que investiga la prevalencia de la epilepsia activa y sus características en el sur de España (García-Martín et al., 2012) y realiza además una revisión del tema, revela que desde la publicación de Banerjee hasta ese momento se habían realizado estudios puntuales publicados en países europeos, como Croacia (Josipovic-Jelic et al., 2011), Irlanda (Linehan et al., 2010) y Rusia (Guekht et al., 2010). En la figura 8 mostramos los resultados de la prevalencia de epilepsia activa de los 26 trabajos europeos incluidos en el estudio de García-Martín y cols, diferenciando además la edad de los pacientes incluídos. Las cifras de prevalencia de epilepsia activa encontradas muestran como valor más bajo el del estudio de Reggio y cols (2,7 por 1000 habitantes) y como valor superior el obtenido en el estudio de Josipovic-Jelic y cols (10,9 por 1000 habitantes).

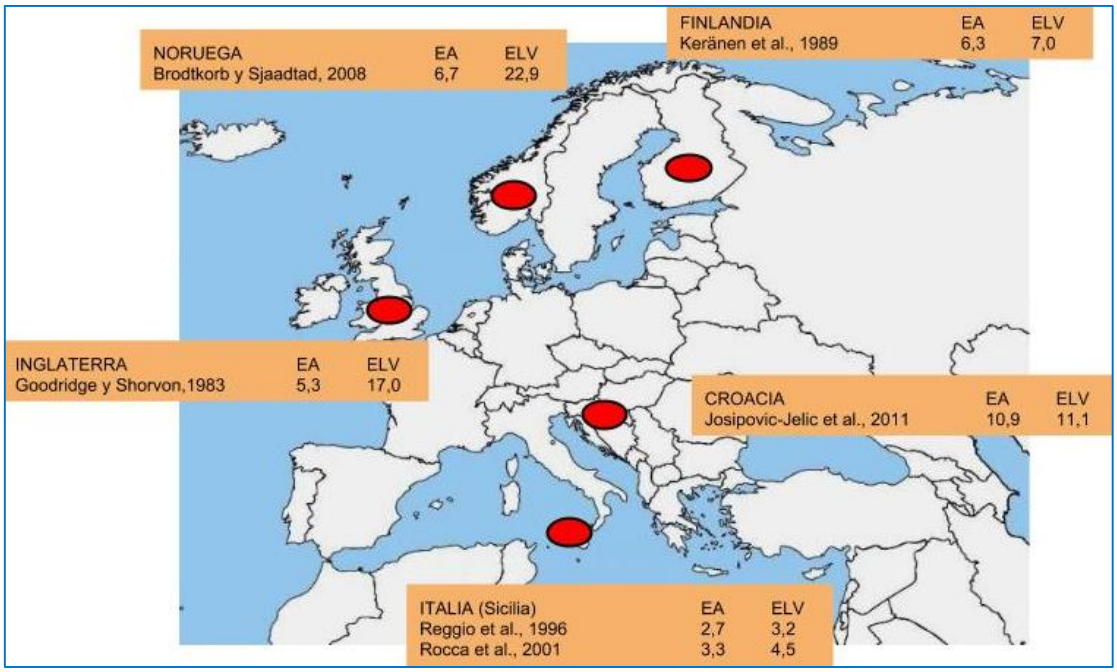
Figura 8. Distribución geográfica de los estudios europeos seleccionados por García-Martín y cols (García-Martín et al., 2012).



Nota: Aclaración a la edad de los sujetos incluidos en el estudio * > 10 años; ** 10-19 años; *** > 14 años. Se muestran los resultados de la prevalencia cruda de epilepsia activa obtenida en cada uno de ellos expresada por 1000 habitantes. El código de colores diferencia aquellos estudios en los que se incluyen todas las edades (rojo), sólo niños (azul) o sólo adultos (verde).

En una revisión más reciente del tema llevada a cabo por Bell y cols en 2014, se realiza un análisis y comparación de los estudios realizados a nivel mundial que incluyen de forma simultánea y en la misma cohorte resultados sobre epilepsia activa y epilepsia a lo largo de la vida, separando dichos estudios según nivel económico. Para este estudio se seleccionaron tan solo 6 estudios realizados en Europa, y que fueron llevados a cabo en Inglaterra, Noruega, Finlandia, Italia y Croacia (Bell et al., 2014). Ningún estudio español fue incluido. Las cifras para la epilepsia activa varían entre 2,7 (Reggio et al., 1996) y 10,9 (Josipovic-Jelic et al, 2011), y para la epilepsia a lo largo de la vida entre 3,2 (Reggio et al., 1996) y 22,9 (Brodtkorb y Sjaastad, 2008). Mostramos los resultados de estos estudios en la figura 9.

Figura 9. Distribución geográfica de los estudios europeos seleccionados por Bell y cols. (Bell et al., 2014).



Nota: EA= epilepsia activa. ELV= epilepsia a lo largo de la vida. Se muestran los resultados de la prevalencia cruda de epilepsia activa y epilepsia a lo largo de la vida obtenidas en cada uno de ellos, expresada por 1000 habitantes

Recientemente se han publicado dos estudios sobre la epidemiología de la epilepsia en Italia basados en la revisión de registros sanitarios, uno de ellos limitado al distrito de Lecco, situado en el norte del país (Giussani et al., 2014a) y el segundo representativo del total nacional (Giussani et al., 2014b). Ambos trabajos analizan la epilepsia a lo largo de la vida, sin obtener datos sobre la epilepsia activa. En el primer estudio se realiza un análisis a través de la revisión de las bases de datos locales que incluyan datos sobre prescripción de fármacos antiepilépticos, ingresos hospitalarios, realización de pruebas complementarias relacionadas con la epilepsia y códigos específicos asignados a la epilepsia en sus diferentes modalidades. La prevalencia cruda obtenida fue 4,57 por 1000 habitantes, y la estandarizada a la población italiana y mundial fue, respectivamente, 4,3 y 3,79 por 1000 habitantes (Giussani et al., 2014a). En el segundo estudio, considerado por sus autores como representativo del total nacional, se obtuvieron los datos a través del análisis de una base de datos de medicina general que incluye información de todo el país (The Health Search CSD Longitudinal Patients Database). Se obtuvieron cifras de prevalencia cruda de 7,9 y estandarizada a población italiana de 8,20 por 1000 habitantes (Giussani et al., 2014b).

En 2015, se ha publicado otro artículo que investiga la prevalencia y etiología de la epilepsia en el condado de Buskerud en Noruega. Se trata de nuevo de un trabajo en el que se emplean registros sanitarios, en este caso del Hospital de Drammen y el Centro Nacional para la Epilepsia del Hospital Universitario de Oslo, y para el que se obtuvo una prevalencia de epilepsia activa de 6,5 por 1000 habitantes (Syvertsen et al., 2015).

Respecto al **sexo**, la mayor parte de los estudios realizados en Europa muestran cifras más elevadas de prevalencia de epilepsia entre los varones (Bielen et al., 2007; Forsgren, 1992; Guekht et al., 2010; Giuliani et al., 1992; Granieri et al., 1983; Giussani et al., 2014a; Joensen, 1986; Josipovic-Jelic et al., 2011; Keränen et al., 1989; Linehan et al., 2010; Maremmani et al., 1991; Olafsson y Hauser, 1999; Oun et al., 2003; Picot et al., 2008; Rocca et al., 2001; Sander y Shorvon, 1987; Sidenvall et al., 1996), si bien algunos de ellos no son estadísticamente significativos (Giussani et al., 2014a; Giussani

et al., 2014b; Joensen, 1986; Josipovic-Jelic et al., 2011; Maremmani et al., 1991; Oun et al., 2003; Syvertsen et al., 2015).

Respecto a la **edad** los valores son variables y principalmente referidos a la epilepsia activa. Algunos estudios muestran valores de prevalencia más elevados en el grupo de edades más avanzadas habitualmente por encima de los 60 años (Cossu et al., 2012; Cockerell et al., 1995; Guekht et al., 2010; Josipovic-Jelic et al., 2011; Giuliani et al., 1992; Olafsson y Hauser, 1999; Syvertsen et al., 2015), mientras que otros han mostrado una prevalencia más baja en edades más avanzadas (Bielen et al., 2007; Forsgren, 1992; Gallitto et al., 2005; Granieri et al., 1983; Keränen et al., 1989; Oun et al., 2003; Reggio et al., 1996). Un trabajo llevado a cabo en personas entre 55 y 94 años en Holanda, mostró un aumento de la prevalencia con la edad obteniendo cifras de epilepsia activa de 7/1000 en el grupo de 50-64 años y de 12,1/1000 en el grupo entre 85-94 años, con una prevalencia de epilepsia activa en el cómputo global de 9,2/1000 habitantes (De la Court et al., 1996).

En la tabla 8 se muestran los resultados de la prevalencia de la epilepsia a lo largo de la vida y epilepsia activa en los estudios europeos revisados para este trabajo.

Tabla 8. Estudios epidemiológicos: prevalencia de la epilepsia en Europa.

Referencia	Zona geográfica	Prevalencia ELV/1000 hab	Prevalencia EA/1000 hab	Ajustada a población
De Graaf, 1974	Noruega (Región de Troms y Finnmark)	3,5 (3,6)	ND	EEUU 2000*
Goodridge y Shorvon, 1983	Inglaterra (Tonbridge)	17,0	5,3	-
Granieri et al, 1983	Italia (Copparo)	ND	6,2 (6,4) 6,2 (6,3)	Italia EEUU 2000*
Joensen, 1986	Dinamarca (Islas Faroe)	ND	7,6 (7,7)	EEUU 2000
Keränen et al, 1989	Finlandia (KUCH District)	7,0	6,3 (6,3)	Finlandia 1979
Maremmani et al, 1991	Italia (Toscana)	ND	5,1 (5,2)	EEUU 2000*
Forsgren, 1992	Noruega	ND	5,53 (5,66)	EEUU 1980
Giuliani et al, 1992	Italia (Las Marcas)	ND	5,2 (5,3)	EEUU 2000*
Cockerell et al, 1995	Inglaterra (Tonbridge)	17,0	4,3	-
De la Court et al, 1996	Holanda (Rotterdam)	15,3	9,2	-
Reggio et al, 1996	Italia (Riposto, Sicilia)	3,21	2,71 (2,74) 2,71 (2,7)	Italia 1981 EEUU 2000*

Olafsson y Hauser, 1999	Islandia	ND	4,8 (4,8) 4,8 (4,3)	EEUU 1980 EEUU 2000
MacDonald et al, 2000	Inglaterra (Londres)	ND	-(4)	Reino Unido 1991
Rocca et al, 2001	Italia (Sicilia)	4,53	3,3 (3,3)	EEUU 2000*
Öun et al, 2003	Estonia (Tartu)	ND	5,3 (5,3) 5,3 (5,4)	EEUU 1970 Europa
Gallitto et al, 2005	Italia (Islas Eolias, Sicilia)	3,5	3,13 (3,01) 3,13 (3,0)	Italia 2001 EEUU 2000*
Bielen et al, 2007	Croacia	ND	4,8 (4,9) 4,8 (4,8)	Europa EEUU 2000*
Christensen et al, 2007a	Dinamarca	ND	5,7	-
Picot et al, 2008	Francia (Béziers)	6,06 (6,48) 6,06 (6,40)	5,39	Francia 1990 EEUU 1998
Brodtkorb y Sjaastad, 2008	Noruega (Vaga)	22,9	6,7	-
Linehan et al, 2010	Irlanda	10	ND	-
Guekht et al, 2010	Rusia	ND	- (3,40)	Europa
Josipovic-Jelic et al, 2011	Croacia (Sibenik-Knin)	ND	10,9 (10,2)	Europa 2001
Cossu et al, 2012	Italia (Cerdeña)	ND	6,62 (6,64) 6,62 (6,59)	Italia 2007 Europa
Giussani et al, 2014a	Italia (Lecco)	4,57 (4,30) 4,57 (3,79)	ND	Italia 2001 Mundial 2001
Giussani et al, 2014b	Italia	7,9 (8,2)	ND	Italia 2011
Syvertsen et al, 2015	Noruega (Buskerud County)	ND	6,5	-

Nota: Los valores se expresan en sus valores crudos y entre paréntesis los ajustados a la población concreta empleada en cada trabajo EA= epilepsia activa, ELV= epilepsia a lo largo de la vida, EEUU= Estados Unidos, ND= no disponible. *datos ajustados a la población norteamericana del año 2000 calculados en el trabajo de Banerjee et al., 2009

5.3 Prevalencia de la epilepsia en España

En nuestro país se han llevado a cabo escasos trabajos acerca de la epidemiología de la epilepsia, estando además todos ellos geográficamente limitados. Hasta la fecha, tan sólo cuatro estudios de prevalencia y uno de incidencia de calidad han sido publicados en España.

El primer estudio en ver la luz fue el conducido por Ochoa Sangrador y Palencia Luances en 1991, realizado en una población de escolares entre 6 y 14 años en la ciudad de **Valladolid**. Se trata de un estudio con una metodología mixta basada en encuestas poblacionales y revisión de registros sanitarios. La parte de encuestas poblacionales fue aplicada a una población escolar normal, en la que se seleccionaron 5100 niños e interrogó a los padres o tutores acerca de la epilepsia mediante la siguiente pregunta:

¿Ha tenido el niño alguna vez convulsiones, ataques, epilepsia, movimientos anormales o pérdida de conocimiento sin aparente razón? (traducida por nuestra parte de la original publicada en lengua inglesa y que reproducimos a continuación: "Has the child ever had convulsions, fits, attacks, seizures, epilepsy, strange movements, or loss of consciousness with no aparent reason?"). La entrevista fue administrada vía mail, por correo postal y puerta-por-puerta en cada una de las casas de los sujetos. Participaron un 77% de las personas convocada, las cuales fueron valoradas en una siguiente fase por un neuropediatra del Hospital Universitario de Valladolid con el fin de confirmar el diagnóstico. La parte realizada mediante registros sanitarios corresponde a los niños que acuden a centros de educación especial (690 en esta muestra) y se obtuvo a través de revisión de las historias médicas, y en los casos que fue preciso mediante entrevista a los médicos responsables y/o familiares. Se consideró epilepsia la presencia de dos o más crisis, mientras que la definición de epilepsia activa fue la presencia de al menos una crisis o estar tomando medicación antiepiléptica en los últimos 3 años. Los autores obtuvieron una prevalencia estimada de epilepsia a lo largo de la vida de 5,72 y de epilepsia activa de 3,82 por 1000 habitantes, con una prevalencia levemente mayor en varones no estadísticamente significativa (Ochoa Sangrador y Palencia Luances, 1991).

En el año 2001, Luengo y cols llevaron a cabo un estudio limitado a cuatro municipios de la **zona noroeste de la Comunidad de Madrid** con una población total de 98.405 sujetos, realizado mediante encuestas a personas mayores de 10 años que acudían a la consulta de su médico de atención primaria. Se realizó en dos fases, la primera de ellas consistió en detectar casos potenciales de epilepsia a través de un cuestionario de 10 items basado en el protocolo de la WHO (WHO research protocol for measuring the prevalence of neurological disorders in developing countries, 1981) que fue llevado a cabo en las consultas de medicina general para sujetos que acudían por cualquier motivo. Previo al inicio del estudio, se realizó un trabajo piloto en 50 pacientes de cardiología y otros 50 de cirugía general con el fin de valorar la capacidad de ese test de detectar personas con epilepsia. La segunda fase consistió en la confirmación de los casos sospechosos realizado por el equipo de neurólogos del Hospital de Coslada. Para la definición de epilepsia y epilepsia activa se emplearon los criterios de la ILAE publicados en 1993 (Commission on Epidemiology and Prognosis of the ILAE, 1993). La

prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida ajustada a edad según el censo español de 1997 fue 4,12 por 1000 habitantes (Luengo et al., 2001). No se muestran los resultados de la prevalencia de epilepsia activa, pero sí el número de pacientes con esta (394 sujetos), por lo que la prevalencia cruda de epilepsia activa sería 4,0 por 1000 habitantes. No se encontraron diferencias en cuanto al sexo. Respecto a la edad hallaron dos picos de mayor prevalencia entre los 16 y 20 años y entre los 76 y 80 años.

El único estudio de incidencia de la epilepsia realizado hasta la fecha en nuestro país es el publicado por Durá-Travé y cols en 2008. Se trata de un estudio prospectivo desarrollado en la **Comunidad de Navarra** entre los años 2002 y 2005, limitado a población infantil por debajo de 15 años. Se recogieron todos los casos nuevos de epilepsia valorados en el hospital de referencia para Neuropediatría de Navarra. Encontraron una incidencia de 62,6 casos por 100.000 habitantes, con una mayor incidencia en el primer año de vida y sin diferencias significativas según el sexo (Durá-Travé et al., 2008).

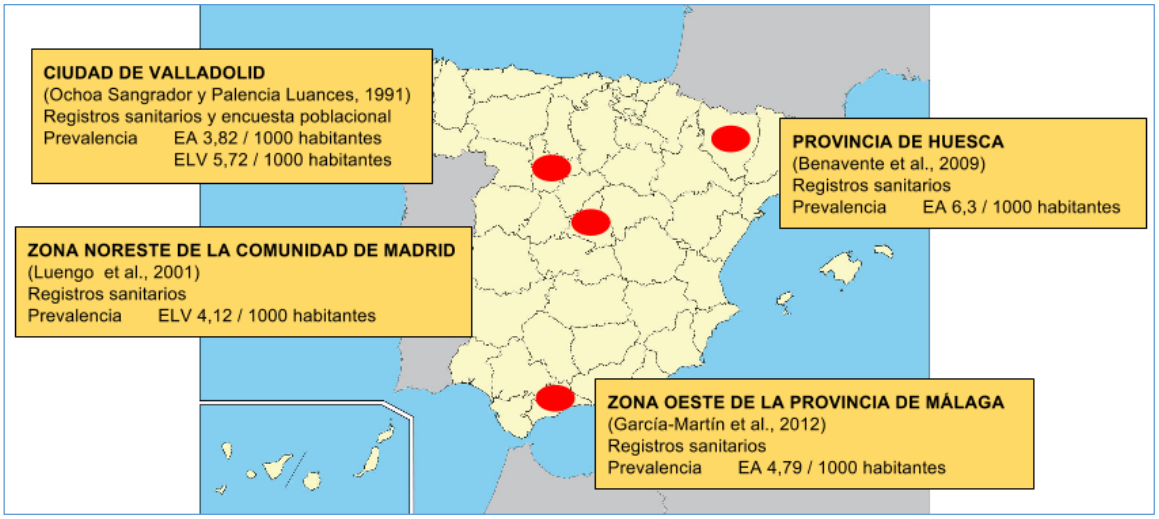
Posteriormente, en el año 2009, Benavente y cols realizaron un estudio de prevalencia de la epilepsia en adolescentes entre 10 y 19 años geográficamente localizado en la **provincia de Huesca**. Se trata de un trabajo en el que se revisaron los registros sanitarios del departamento de Neurofisiología del principal hospital de la provincia así como los registros del departamento de Pediatría de los dos hospitales de la provincia y todos los centros de salud, y también se solicitó información a los Servicios de Documentación Clínica de los hospitales adyacentes en busca de posibles casos de epilepsia. La definición empleada tanto de epilepsia como de epilepsia activa fue la recomendada por la ILAE (Commission on Epidemiology and Prognosis ILAE, 1993). Todos los pacientes seleccionados fueron valorados por tres de los autores del estudio a través de un cuestionario diseñado para tal fin y con el objetivo de confirmar si se trataba de un caso de epilepsia. Encontraron una prevalencia de epilepsia activa de 6,3 por 1000 habitantes (Benavente et al, 2009), mayor en el grupo de edad entre 15 y 19 años y en mujeres, pero sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo.

Un trabajo más reciente fue el desarrollado por el grupo de García-Martín y cols en el que se investiga la prevalencia de la epilepsia activa y sus características en la **zona oeste de la provincia de Málaga.** Fue llevada a cabo a través de la revisión de registros

hospitalarios de los pacientes con epilepsia valorados en la consulta de Neurología-Epilepsia del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga. Encontraron una prevalencia de epilepsia activa de 4,79 por 1000 habitantes (García-Martín et al., 2012).

En la figura 10 mostramos de forma gráfica los resultados referidos a la prevalencia de la epilepsia en los estudios publicados en España hasta la fecha.

Figura 10. Estudios de prevalencia de epilepsia publicados en España



Nota: EA = epilepsia activa, ELV = epilepsia a lo largo de la vida

Además de estos trabajos y con anterioridad a ellos, fueron realizados dos estudios cuyo objetivo fue investigar la frecuencia de la epilepsia en una muestra reducida a los varones jóvenes en edad de cumplir el Servicio Militar. García de León investigó en el año 1986, en una muestra de 36.506 jóvenes, el número de varones de 21 años que habían alegado padecer epilepsia como motivo de exclusión del Servicio Militar o que habían padecido una crisis epiléptica durante este en siete provincias españolas (Madrid, Toledo, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Ávila y Cáceres), encontrando una prevalencia de 4,7 por 1000 habitantes y una incidencia de 18 por 100.000 habitantes/año (García de León, 1986). En el año 1991, Ferrero Arias y Pilo Martín publicaron un trabajo similar que examinaba la prevalencia de varias enfermedades neurológicas, entre ellas la epilepsia, en una muestra de 235.976 varones de 18 años convocados también para realizar el servicio militar en 8 provincias españolas

(Madrid, Toledo, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Ávila, Badajoz y Cáceres), encontrando una prevalencia de la epilepsia de 5,13 por 1000 habitantes (Ferrero Arias y Pilo Martín, 1991). En el primer trabajo no se especifica si se trata de epilepsia activa o inactiva, mientras que el segundo incluye pacientes con epilepsia activa definida como haber presentado crisis en los últimos 3 años.

5.4 Cuestionarios de cribado de la epilepsia diseñados para los estudios epidemiológicos

Una herramienta validada es un componente fundamental de cualquier estudio cuyo objetivo sea calcular la cantidad de sujetos afectos por una patología en grandes cohortes. A pesar de ello, no disponemos en el momento actual de un cuestionario universalmente aceptado que haya sido validado para identificar la epilepsia en la población general. A fecha de hoy existen pocos cuestionarios validados para la detección poblacional de crisis comiciales y, además, la mayoría tienen un origen en la literatura anglosajona, lo que limita su uso en estudios realizados en otras lenguas. Como se refleja en el trabajo de Ottman y cols, cuando se pregunta a un grupo de pacientes con epilepsia confirmada "¿Have you ever had, or has anyone ever told you that you had, a seizure disorder or epilepsy?" (traducido al castellano por nuestra parte como ¿Alguna vez ha tenido o alguien le ha dicho que haya tenido una crisis epiléptica?), casi un 25% de ellos contestaron que no, por lo que los cuestionarios deben ser necesariamente más complejos. Así mismo, como destacan estos mismos autores, el empleo de preguntas dirigidas a los síntomas es fundamental y ayudan a aumentar la sensibilidad de los cuestionarios (Ottman et al., 2010).

En el año 1981, la Organización Mundial de la Salud (OMS) diseñó un protocolo para valorar la prevalencia de las enfermedades neurológicas en los países en vías de desarrollo (WHO research protocol for measuring the prevalence of neurological disorders in developing countries, 1981), en el cual se incluyen tres preguntas dirigidas al cribado de la epilepsia. Este cuestionario no ha sido publicado ni hemos tenido acceso a él, aunque podemos extraer las preguntas acerca de la epilepsia de los trabajos de Placencia y de la Court. Dichas tres cuestiones son las que enumeramos a continuación:

1) “Have you ever lost consciousness?”, 2) “Have you ever had an episode where you lost contact with your surroundings?”, y 3) “Have you ever had shaking of your arms and legs which you could not control?” (Placencia et al., 1992a; De la Court et al., 1996). El grupo de Osuntokun realizó un estudio piloto en Nigeria sobre la prevalencia de las enfermedades neurológicas siguiendo este protocolo en el que se hace referencia a una valoración preliminar del cuestionario con resultados para la sensibilidad y especificidad de 95% y 80% respectivamente, pero no aportan más datos ni aparecen referidos a la epilepsia en concreto (Osuntokun et al., 1982). Fue posteriormente utilizado en numerosos trabajos llevados a cabo en diferentes países y en varios idiomas, para lo que se realizaron adaptaciones del mismo según la zona en la que se hubiera empleado (Aziz et al., 1994; Attia-Romdhane et al., 1993; Banerjee et al., 2010; Bharucha et al., 1988; Cruz et al., 1985; Dent et al., 2005; Gracia et al., 1990; Koul et al., 1988; Li et al., 1985; Luengo et al, 2001; Meneghini et al., 1992, Nicoletti et al., 1999; Pradilla et al., 2002; Radhakrishnan et al., 2000; Rwiza et al., 1992; Tanki y Dhobi, 1989; Velez y Eslada-Cobos, 2006). En un estudio posterior que utiliza una versión de este protocolo y fue desarrollado en Colombia, se presenta el cuestionario en castellano, aunque no consta su validación (Pradilla et al., 2002). Sin embargo y como argumentan Placencia y cols, a pesar de su extendido empleo para el cribado de patología neurológica en la población general, el protocolo de la WHO podría tener un papel limitado en la detección de la epilepsia (Placencia et al., 1992a).

En una reciente revisión sistemática del tema, Keezer et al analizan los cuestionarios de cribado para epilepsia en adultos disponibles desde el año 1946 hasta ese momento, basándose en las premisas de que hubieran sido calculadas sensibilidad y especificidad, que no fuera administrado por personal médico y que además hubieran sido comparados con la valoración clínica de un neurólogo (Keezer et al., 2014b). Encontraron siete artículos de calidad, en dos de los cuales se mostraron dos cuestionarios separados, por lo que finalmente se consideraron nueve estudios. En seis de ellos el objetivo principal fue obtener la prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida (Brooks et al., 2012; Diagana et al., 2006; Ottman et al., 2010; Placencia et al., 1992a; Placencia et al., 1992a; Serrano-Castro et al., 2013), y en los tres restantes la de epilepsia activa (Birbeck y Kalichi, 2004; Brooks et al., 2012; Ngugi et al., 2012). Respecto al

idioma, tres habían sido administrados en lengua anglosajona (Brooks et al., 2012; Brooks et al., 2012; Ottman et al., 2010), tres en español (Placencia et al., 1992a; Placencia et al., 1992a; Serrano-Castro el al., 2013), uno en lengua Kigiriama realizado en Kenia (Ngugi et al., 2012), uno en lengua Chitonga en Zambia (Birbeck y Kalichi, 2004) y otro en las diferentes lenguas nacionales de Mauritania (Diagana et al., 2006). Todos han sido publicados en su versión inglesa, excepto el publicado por nuestro grupo en castellano (Serrano-Castro et al., 2013), y el de Diagana y cols en francés (Diagana et al., 2006).

En el año 1992, Placencia y cols validaron un cuestionario en una región de Ecuador derivado del protocolo propuesto por la OMS (WHO research protocol for measuring the prevalence of neurological disorders in developing countries, 1981) enfocado solo a la detección de epilepsia y que fue llevado a cabo mediante encuestas presenciales. El cuestionario inicial consta de 20 preguntas y fue validado en un grupo formado por 63 sujetos sanos y 87 personas con epilepsia, obteniendo una sensibilidad (S) del 100% y una especificidad (E) del 50,8% (Placencia et al., 1992a). Un análisis detallado de las respuestas a las preguntas permitió obtener un segundo cuestionario más sencillo constituido por nueve cuestiones de las anteriores, que fue de nuevo validado, esta vez en un grupo mayor y formado por 70.479 personas sanas y 1.408 con epilepsia. Demostraron que si consideraban positivo el cribado exigiendo tres respuestas positivas entre las nueve, se alcanzaba una sensibilidad del 79,3%, una especificidad del 92,9% y un valor predictivo positivo (VPP) de un 18,3% (Placencia et al., 1997a). Ambos cuestionarios son adjuntados en el artículo en lengua anglosajona, y si bien ha sido empleado en diferentes estudios epidemiológicos de base poblacional en Sudamérica (Borges et al., 2004; Del Brutto et al., 2003; Placencia et al., 1992b), no consta su validación al castellano.

El tercer trabajo en español escogido para esta revisión fue el cuestionario validado por nuestro grupo y que expondremos posteriormente a lo largo de este trabajo (Serrano-Castro et al., 2013). También fue seleccionado el cuestionario propuesto por el grupo de la doctora Ottman y que fue el referente para la validación de nuestro cuestionario (Ottman et al., 2010).

El cuestionario validado por el grupo de Ottman consta de 9 items en lengua inglesa y fue diseñado para administrarlo de forma telefónica en la población americana con el fin de detectar personas con epilepsia activa e inactiva. Fue aplicado en un grupo de sujetos residentes en Rochester, que incluía personas con epilepsia documentada, personas con crisis aisladas no provocadas y personas sin epilepsia. Se consideró un test positivo responder de forma afirmativa a cualquiera de los ítems, obteniendo una sensibidad del 96%, una especificidad del 93% y un valor predictivo positivo de 23% (Ottman et al., 2010). Dicha herramienta diagnóstica se reproduce en el anexo 1.

En el año 2004 vió la luz un estudio de base poblacional para la evaluación de la prevalencia de la epilepsia realizado en Zambia y para el que se validó un cuestionario de 12 items basado en el de Placencia y cols (Placencia et al., 1992a), al que se añadieron 3 preguntas para despistaje de crisis febriles y aquellas relacionadas con la malaria que solo serían administradas si se contestaba de forma afirmativa a cualquiera de las 9 anteriores. Se obtuvo para este trabajo una sensibilidad del 100%, una especificidad del 86% y un valor predictivo positivo de un 92% (Birbeck y Kalichi, 2004).

Dos años después se publicó un trabajo realizado por Diagana y cols en Mauritania cuyo objetivo fue la validación de un cuestionario para diagnóstico de epilepsia dirigido a la realización de estudios poblacionales en zonas tropicales. Diseñaron una herramienta con 5 preguntas en lengua francesa para su versión original y que fue traducida y administrada en las diferentes lenguas nacionales mediante una entrevista presencial, considerando un cribado positivo la respuesta afirmativa a cualquiera de ellas. Los valores de S, E y VPP fueron 95,1%, 65,6% y 22,8% respectivamente (Diagana et al., 2006).

Brooks et al idearon un cuestionario constituido por cinco preguntas cuyo fin era detectar epilepsia activa, epilepsia a lo largo de la vida, uso de medicación y frecuencia de crisis, y fue diseñado para administrar de forma telefónica y en la población americana. Se consideró positivo el cribado para epilepsia a lo largo de la vida si se contestaba de forma afirmativa a la primera pregunta “Have you ever been told by a doctor that you have a seizure disorder or epilepsy?”, mientras que para epilepsia activa se consideró positivo cuando se contestaba “si” a cualquiera de la primera o segunda cuestión, siendo esta última “Are you currently taking any medicine to control your

seizure disorder or epilepsy?". Obtuvieron unos valores de sensibilidad de 84,2%, especificidad de 99,2% y un valor predictivo positivo de 73,5% para la epilepsia a lo largo de la vida; mientras que para la epilepsia activa estos valores fueron, respectivamente, 81,1%, 99,3% y 73,9% (Brooks et al., 2012).

Ese mismo año, Ngugi y cols proponen un método diagnóstico en tres fases para detectar epilepsia activa que curse con crisis convulsivas en estudios poblacionales y mediante entrevistas presenciales. Estructuran el trabajo en una primera fase en la que se administró un cuestionario inicial con dos preguntas para localizar personas con convulsiones, seguido de un segundo cuestionario con 6 items basado en el publicado por Placencia (Placencia et al., 1992a) dirigido a aquellos test que fueran positivos en la primera parte, y una tercera fase de confirmación realizada por un especialista en epilepsia. En el segundo cuestionario y para los sujetos que contestaran afirmativamente a alguna de las 6 preguntas, se añadieron 6 preguntas más sobre actividad de la epilepsia, crisis febriles y toma de fármacos. Alcanzaron unos valores para la sensibilidad de 48,6% y la especificidad de 100%; argumentando los autores que la baja sensibilidad se atribuye principalmente al estigma social y su relación con los no respondedores en la primera fase (Ngugi et al., 2012).

Existen en la literatura otros trabajos como el de Ngugi, enfocados principalmente al diagnóstico de crisis convulsivas (Anand et al., 2005), cuyo interés es menor.

Un trabajo canadiense más reciente y liderado por Keezer, expone la validación de un cuestionario para detectar epilepsia en estudios poblacionales, basándose en el de Ottman (Ottman et al., 2010). Se trata en este caso de una herramienta validada en lengua inglesa y francesa, administrada mediante entrevista cara a cara y para la población canadiense, que permite localizar tanto epilepsia a lo largo de la vida como epilepsia activa a través de 12 items, dirigidos los dos últimos a investigar la actividad de la epilepsia. Cuando se definió el test positivo como responder de forma afirmativa a la pregunta acerca de la toma de fármacos antiepilépticos y cualquiera de las restantes, los valores obtenidos para la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo fueron, para la epilepsia a lo largo de la vida, 97,1%, 98,1% y 34%, y para la epilepsia activa, 100%, 98,6% y 26,4%, respectivamente (Keezer et al., 2014a).

En Europa, el grupo siciliano de estudio de Neuroepidemiología (Sicilian Neuro-Epidemiologic Study –SNES- Group) validó en 1992 un cuestionario derivado del previamente publicado por la OMS (WHO research protocol for measuring the prevalence of neurological disorders in developing countries, 1981) enfocado para realizar estudios poblacionales de epilepsia, parkinsonismo, neuropatía periférica e ictus (Meneghini et al., 1992). Dicho cuestionario consta de 10 preguntas si el sujeto es mayor de 12 años y 3 preguntas para los menores de esa edad, el cual fue diseñado para realizar mediante entrevista presencial y para la población italiana. Se presenta en el artículo en su versión italiana e inglesa, y alcanzó una sensibilidad del 95,5% y una especificidad del 85,7% para el diagnóstico de epilepsia, siendo las preguntas más sensibles para detectar epilepsia aquellas enfocadas a detectar alteración del nivel de conciencia y movimientos incontrolados de las extremidades (Meneghini et al., 1992). Fue empleado en varios estudios posteriores dirigidos a investigar la prevalencia de la epilepsia en Sicilia (Reggio et al., 1996; Rocca et al., 2001) y en Bolivia (Nicoletti et al., 1999).

Otro estudio europeo, realizado en este caso en Noruega, incluyó un único ítem para detección de epilepsia en una encuesta poblacional dirigida al diagnóstico de la cefalea: "Have you ever had convulsions, epileptic fits or other epileptic symptoms?" (Brodtkorb y Sjaastad, 2008). No se analizaron los valores de la sensibilidad, especificidad ni el valor predictivo positivo.

Por otra parte, se han diseñado también cuestionarios para el diagnóstico clínico de crisis epilépticas que permiten caracterizar el tipo de crisis a través de la semiología, y, de forma indirecta, también permite la determinación de epilepsia. Unos de los más empleados son el propuesto por Ottman en 1993 (Ottman et al., 1993) y por Reutens en 1992 (Reutens et al., 1992), diseñados para realizar mediante entrevista telefónica el primero, y entrevista personal o telefónica el segundo.

5.4.1 Cuestionarios en castellano

- *Sudamérica*

  Como se ha destacado previamente, los cuestionarios para detección de epilepsia en la población general tienen un origen mayoritariamente en la

literatura en lengua inglesa, y aunque se han traducido al castellano para realizar estudios epidemiológicos en Sudamérica, en la mayoría no consta su validación.

El primer cuestionario validado en zonas castellano-hablantes fue el publicado por Placencia (Placencia et al., 1992a) y a su vez derivado del cuestionario de la OMS creado para detectar patologías neurológicas (WHO research protocol for measuring the prevalence of neurological disorders in developing countries, 1981). Previamente hemos expuesto las características de este cuestionario por lo que no las repetiremos de nuevo, pero sí destacar que en el artículo no constan las preguntas en castellano, sino en lengua inglesa (Placencia et al., 1992a).

Pradilla y cols emplearon en su trabajo llevado a cabo en Colombia una versión del protocolo de la OMS, en cuyo artículo se muestra el cuestionario en castellano. No indican en concreto las preguntas enfocadas a la detección de la epilepsia, ni tampoco si el cuestionario está validado. Si seguimos las pautas facilitadas por otros trabajos, las tres cuestiones enfocadas a la epilepsia serían las siguientes: 8 "Ha perdido el conocimiento alguna vez? (Ha quedado privado, como en blanco, sin ver ni oir nada; sin que sepa lo que pasa a su alrededor, como dormido; excluya embriaguez)", 9 "¿Alguna vez se ha quedado desconectado de lo que pasa a su alrededor, sin razón aparente? (Ha quedado lelo, en la luna, enlagunado, ido, elevado; descartar distracciones pasajeras)" y 10 "¿Ha tenido alguna vez temblores de sus brazos o piernas que no haya podido controlar" (Pradilla et al., 2002).

En el año 2005 se publicaron los resultados del Estudio Salamá, estudio poblacional puerta-a-puerta sobre la epidemiología de la epilepsia realizado en Honduras (Medina et al., 2005). En éste se emplearon 4 preguntas en castellano mediante encuesta presencial, y fue a su vez una modificación del cuestionario utilizado por Azit y cols en Pakistán (Aziz et al., 1994), el cual está basado en el protocolo de la OMS (WHO research protocol for measuring the prevalence of neurological disorders in developing countries, 1981). Según describen los autores del trabajo hondureño, se desarrolló un estudio piloto en 20 familias con epilepsia aunque no facilitan más datos al respecto. El cuestionario consta de 4

preguntas administradas en español pero que se muestran en inglés, con una sensibilidad del 99,2% y una especificidad del 75%, y que enumeramos a continuación tal y como fueron publicadas por sus autores: "(a) Has someone at home lost consciousness or fallen unconscious? (b) Has someone ever been disconnected from the surroundings or without movement or staring? (c) Has someone had involuntary uncontrollable movements or strange sensations in their limbs or any part of the body? and (d) Has someone ever had convulsions, seizures or epilepsy?" (Medina et al., 2005).

En otro estudio poblacional puerta-a-puerta realizado en el litoral ecuatoriano por Del Brutto y cols (Del Brutto et al., 2003) y cuyo fin es analizar varias patologías neurológicas (epilepsia, enfermedad cerebrovascular y demencia), sus autores indican que emplearon el cuestionario de Placencia (Placencia et al., 1992). En la publicación muestran el cuestionario en castellano, pero desconocemos si es la versión original. Este cuestionario está formado por 9 items para epilepsia: "¿Ha tenido sacudidas en los brazos o piernas que no pueda controlar?", "¿Ha tenido ataques en los que cae al suelo y se pone pálido?", "¿Ha perdido el conocimiento?", "¿Ha tenido ataques en los que cae con inconsciencia?", "¿Ha tenido ataques en los que cae y se muerde la lengua?", "¿Ha tenido ataques en los que cae y se orina?", "¿Ha tenido sacudidas bruscas de los brazos, piernas o cara?", "¿Ha tenido momentos en los que pierde el contacto con la realidad y percibe olores extraños?" y "¿Le han dicho que tiene epilepsia'" (Del Brutto et al., 2003). En este caso, no se presenta la sensibilidad ni la especificidad del cuestionario.

- *España*

Si miramos a nuestro país, en el año 1989 se publicó un estudio piloto realizado en una zona urbana de la ciudad de Madrid cuyo objetivo fue valorar la sensibilidad y especificidad de un cuestionario de cribado y de la exploración neurológica dirigidos a medir la prevalencia de varias patologías neurológicas, entre las que se encontraba la epilepsia (migraña, neuropatía periférica, ictus, enfermedad de Parkinson y epilepsia), y que fue llevado a cabo mediante

entrevistas puerta-a-puerta en el domicilio de las personas seleccionadas. Obtuvieron una sensibilidad para detectar epilepsia del 98% y una especificidad del 78%. En dicho artículo no se aporta el cuestionario ni las preguntas dirigidas a la epilepsia propiamente dichas, pero si discuten los autores que la cuestión "have you had episodes of loss of awareness or contact with surroundings?" ocasionó falsos positivos para epilepsia. Más de la mitad de los falsos positivos reconocían estos episodios asociados a cefalea, hecho que fue interpretado por los autores como síntomas acompañantes de la cefalea que dificultaban la concentración, y plantean la posibilidad de reformular la cuestión de la siguiente manera: "having been previously fully alert, have you had episodes of loss of awareness or contact with your surroundings in absence of headache?" (Cruz Gutierrez del Olmo et al., 1989).

Ante la escasez de cuestionarios en nuestra lengua, la mayoría de los autores optan por emplear sus propias herramientas. Es este el caso del trabajo español publicado por Ochoa Sangrador y Palencia Luances en 1991, en el cual formularon la siguiente pregunta a los padres o tutores a modo de cribado: "Has the child ever had convulsions, fits, attacks, seizures, epilepsy, strange movements, or loss of consciousness with no apparent reason?" (Ochoa Sangrador y Palencia Luances, 1991), basándose en el trabajo de Baumann y cols (Baumann et al., 1978). Traducido el texto por nuestra parte, la cuestión sería la siguiente: ¿Ha tenido el niño alguna vez convulsiones, ataques, epilepsia, movimientos anormales o pérdida de conocimiento sin aparente razón?. Las entrevistas fueron administradas vía mail, por correo postal y puerta-por-puerta en cada una de las casas de los sujetos. Refieren los autores haber realizado un test previo con esta cuestión en un grupo de 25 pacientes con patología neurológica y 25 niños sanos valorados en las consultas del Hospital Universitario de Valladolid, pero no aportan los resultados de este test ni la sensibilidad y especificidad obtenidos.

Para el estudio comentado previamente y realizado en la Comunidad de Madrid, Luengo y cols emplearon un cuestionario de 10 items para epilepsia basado en el protocolo propuesto por la OMS en el año 1981 (WHO research

protocol for measuring the prevalence of neurological disorders in developing countries, 1981) que fue llevado a cabo mediante entrevistas presenciales en las consultas de medicina general para sujetos que acudían por cualquier motivo. Previo al inicio del estudio, se llevó a cabo un trabajo piloto en 50 pacientes de cardiología y otros 50 de cirugía general con el fin de valorar la capacidad de ese test para detectar personas con epilepsia. Los autores no aportan el cuestionario en la publicación, ni tampoco si obtuvieron la sensibilidad y especificidad (Luengo et al., 2001).

De todos estos trabajos se deduce que, hasta el momento y para nuestro conocimiento, no existe un test de cribado para el diagnóstico específico de epilepsia que esté validado en castellano y para la población española. Existe por tanto la necesidad de disponer de un instrumento validado en nuestro idioma.

II. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

Existe un gran desconocimiento sobre la epidemiología de la epilepsia en Europa y especialmente en España. Los datos disponibles en Europa proceden en su mayoría de países nórdicos e Italia, siendo muy escasos los estudios realizados en la zona oeste de la cuenca mediterránea. En nuestro país se han publicado hasta la fecha tan sólo cuatro estudios en los que se realiza un análisis sobre la prevalencia (uno de ellos limitado a edad infantil y otro en adolescentes) y un único estudio sobre la incidencia de la epilepsia, todos ellos restringidos a pequeñas zonas geográficas no representativas del total nacional. Frente a esta situación es habitual extrapolar los datos obtenidos en países muy diferentes del nuestro, tanto a nivel socio-económico como cultural y geográfico.

En el momento actual no disponemos de cuestionarios breves de cribado de la epilepsia en castellano, instrumento que es de gran importancia en la realización y homogeneización de los estudios epidemiológicos.

Teniendo en cuenta el coste personal, social y económico de la epilepsia, consideramos necesario un conocimiento de la prevalencia de esta enfermedad en España.

Por ello nos hemos planteado la siguiente hipótesis:

1. La prevalencia de la epilepsia en España es desconocida y difícilmente extrapolable de los estudios realizados hasta la fecha dada la escasez y restricción geográfica de estos. A través de la realización de un estudio de prevalencia de la epilepsia en España en tres zonas geográficas diferentes (estudio EPIBERIA), obtendremos datos sobre la razón de prevalencia de período de la epilepsia con validez externa y extrapolables al total nacional.
2. La versión en castellano (cuestionario EPIBERIA) del cuestionario para epidemiología de la epilepsia propuesto por el grupo de Ottman es una herramienta útil como instrumento breve de cribado de la epilepsia en castellano y para la población española.

El objetivo primario del estudio es:

1. Obtener la razón de prevalencia de período de la epilepsia a lo largo de la vida en España en personas mayores de 18 años, a través de los datos obtenidos en tres áreas geográficas diferentes, con validez externa y que lo hiciera extrapolable a nivel nacional.
2. Obtención de datos referidos a la razón de prevalencia de período de epilepsia activa en España.
3. Obtención de datos referidos a la razón de prevalencia de período de epilepsia en España por zona geográfica, sexo y grupos de edad.

Como objetivos secundarios planteamos:

1. Validación en castellano de un cuestionario breve útil para cribado epidemiológico de la epilepsia en población general y adaptado a la población española, obtenido a partir de la traducción y validación de la versión inglesa del cuestionario para epidemiología de la epilepsia de Ottman.
2. Estudio comparativo de la razón de prevalencia en España con los resultados epidemiológicos publicados hasta el momento actual tanto a nivel nacional como internacional.
3. Analizar la tasa de respuesta de la poblacion española frente a un estudio poblacional.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Con estos objetivos hemos desarrollado el siguiente método:

1. GRUPO DE INVESTIGACIÓN

El proyecto EPIBERIA nació como una iniciativa conjunta de la Sociedad Andaluza de Epilepsia (SAdE) y del Grupo de Estudio de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología (GEESEN), con el objetivo de cubrir la escasez de estudios epidemiológicos en España en el campo de la epilepsia. El primer objetivo ha sido el que compete a este trabajo, con la realización de un estudio de prevalencia de base poblacional llevado a cabo en tres áreas geográficas españolas con resultados extrapolables a nivel nacional.

Está formado por un Comité de Dirección liderado por el Dr. Pedro Serrano Castro (Complejo Hospitalario Torrecárdenas de Almería) y compuesto por los investigadores Dr. Francisco José Hernández Ramos (Hospital Infanta Cristina de Badajoz), Dr. Jose Ángel Mauri Llerda (Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza), Dr. Juan Carlos Sánchez Álvarez (Hospital Universitario San Cecilio de Granada), Dr. Jerónimo Sancho Rieger (Hospital General Universitario de Valencia) y Dr. Jorge Matías-Guiu Guia (Hospital Clínico San Carlos de Madrid). Forman parte del equipo de investigación, como becarios Predoctorales, Dr. Fernando Vázquez Gutiérrez y Dra. Beatriz Parejo Carbonell. El centro de recogida de datos, análisis y obtención de resultados está constituido por el Área de informática y tecnología de la Sociedad Española de Neurología, coordinada para este estudio por el Profesor José Luis Ayala, profesor de informática de la Universidad Complutense de Madrid.

Todo ello ha sido coordinado y revisado por los directores de la tesis.

2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio epidemiológico sobre base poblacional representativa del total nacional, transversal, utilizando un censo independiente a partir de la Base de Datos del Usuario (BDU) en tres áreas de estudio con fecha de 1 de enero de 2012, para conocer la prevalencia de la epilepsia en mayores de 18 años, utilizando como medida de frecuencia la prevalencia de período.

Se diseñó un estudio estratificado en dos fases. Previo a la realización de la primera fase se llevó a cabo la validación en castellano de un cuestionario epidemiológico de cribado de la epilepsia.

A. Validación en castellano de un cuestionario breve de cribado de la epilepsia, denominado cuestionario EPIBERIA.
B. Fase de cribado (Fase 1).
    - Reclutamiento por análisis puerta a puerta de un muestra aleatorizada extraída del censo poblacional en tres zonas geográficas definidas consideradas como representativas del total nacional, que fue realizado a través del cuestionario EPIBERIA mediante encuesta telefónica.
C. Fase de confirmación (Fase 2):
    - Los casos sospechosos seleccionados durante la fase de cribado fueron convocados para realizar una entrevista personal con un neurólogo experto en el diagnóstico de la epilepsia.

3. ZONAS GEOGRÁFICAS EN LAS QUE SE LLEVÓ A CABO EL ESTUDIO

Se seleccionaron tres áreas geográficas de estudio a nivel nacional, cuyas diferentes características entre sí las hacen representativas del total nacional.

3.1. Área III de Salud de Zaragoza.

La población de referencia para el estudio corresponde a la zona urbana dependiente del **Área III de Salud** de la provincia de Zaragoza. El Área III de Salud de Zaragoza está formada por el Sector Zaragoza III y Sector Calatayud, escogiéndose para el presente estudio las Zonas Básicas de Salud (ZBS) de características urbanas, las cuales se encuentran en el Sector Zaragoza III. La población está formada por un total de **168.378 habitantes** con edad mayor o igual a 18 años a fecha 1 de enero de 2012, según los últimos datos disponibles del Instituto Nacional de Estadística de España (INE). Se divide en las siguientes 10 Zonas Básicas de Salud, todas ellas de características urbanas: Zaragoza Capital Bombarda-Monsalud, Casetas (incluye los municipios de Casetas, La

Joyosa, Pinseque, Sobradiel, Torres de Berrellen y Villarrapa), Zaragoza Capital Delicias Norte, Zaragoza Capital Delicias Sur, María de Huerva (municipios de Botorrita, Cadrete, Cuarte de Huerva, Fuendetodos, Jaulín, María de Huerva, Mezalocha, Mozota y Muel), Zaragoza Capital Miralbueno-Garrapinillos (incluye los municipios Garrapinillos, Venta del Olivar, Miralbueno), Zaragoza Capital Oliver, Zaragoza Capital Univérsitas, Utebo (incluye los municipios de Alfocea, Malpica, Monzalbarba y Utebo) y Zaragoza Capital Valdefierro.

El único hospital de referencia es el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, situado en la ciudad de Zaragoza.

Figura 11. Mapa sanitario de la Comunidad Autónoma de Aragón

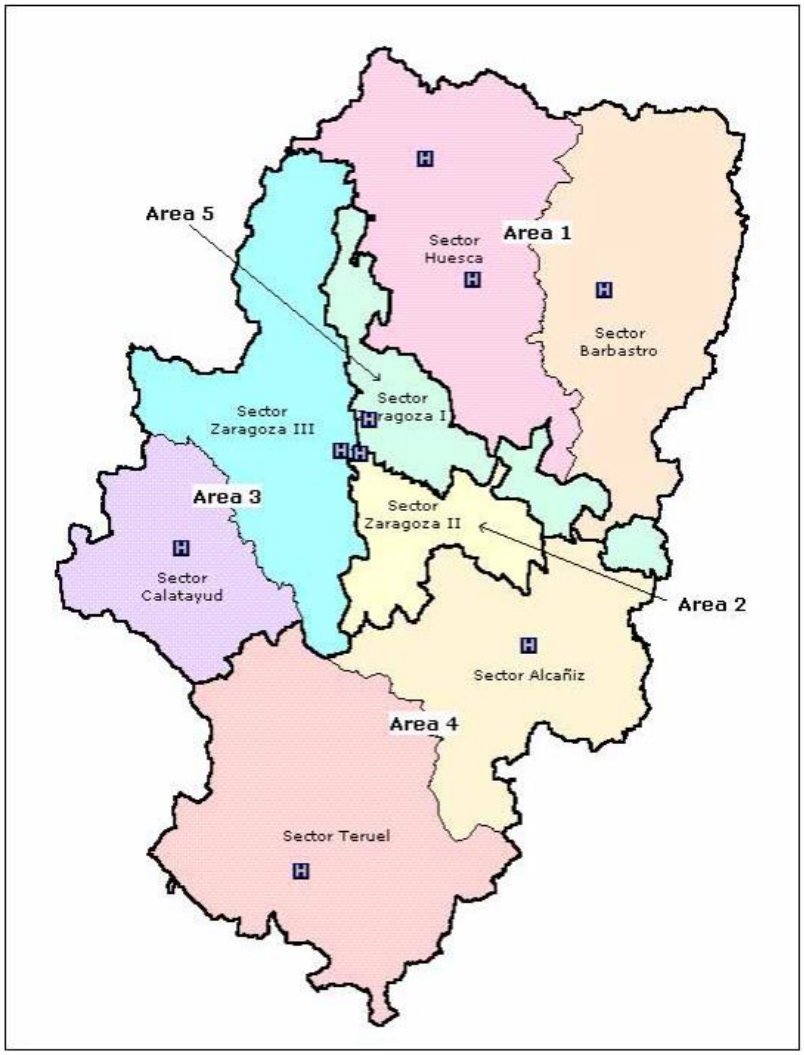


Figura 12. Mapa sanitario del Sector Zaragoza III

3.2. Distrito de Atención Primaria dependiente del Complejo Hospitalario Torrecárdenas de Almería

La población de referencia para el estudio incluye un área geográfica mixta tanto urbana como rural, formada por una población total de **236.177 habitantes** de edad mayor o igual a 18 años a fecha 1 de Enero de 2012, según los últimos datos disponibles del Instituto Nacional de Estadística de España (INE).

El Distrito se encuentra dividido en 8 Zonas Básicas de Salud. La población urbana se concentra en el núcleo poblacional de Almería capital, con 148.476 personas de 18 o más años de edad, lo que supone un 64,8% de la población estudiada.

Los restantes 80.760 habitantes corresponden a zona rural, estando geográficamente distribuido en 7 Zonas Básicas de Salud: Bajo Andarax (municipios

de Benahadux, Gádor, Huercal de Almería, Pechina, Rioja, Santa Fe de Mondújar y Viator), Alto Andarax (municipios de Alboloduy, Alhabia, Alhama de Almería, Alicún, Almócita, Alsodux, Beires, Bentarique, Canjáyar, Huécija, Illar, Instinción, Ohanes, Padules, Rágol, Santa Cruz y Terque), Río Nacimiento (municipios de Abla, Abrucena, Fiñana, Gérgal, Nacimiento, Olula de Castro, Las Tres Villas), Tabernas (municipios de Alcudia de Monteagudo, Benitagla, Castro de Filabres, Senés, Tabernas, Tahal, Turrillas, Velefique), Sorbas (municipios de Benizalón, Lubrín, Lucainena de las Torres, Sorbas, Uleila del Campo), Carboneras (municipio de Carboneras) y Níjar (municipio de Níjar).

El centro hospitalario de referencia es el Complejo Hospitalario Torrecárdenas, constituido por el Hospital Torrecárdenas, el Hospital Cruz Roja, el Centro de Alta Resolución (CARE) Nicolás Salmerón, antiguo Hospital Provincial, y el Centro de Alta Resolución (CARE) Bola Azul.

Figura 13. Mapa de los Distritos de Atención Primaria de Andalucía

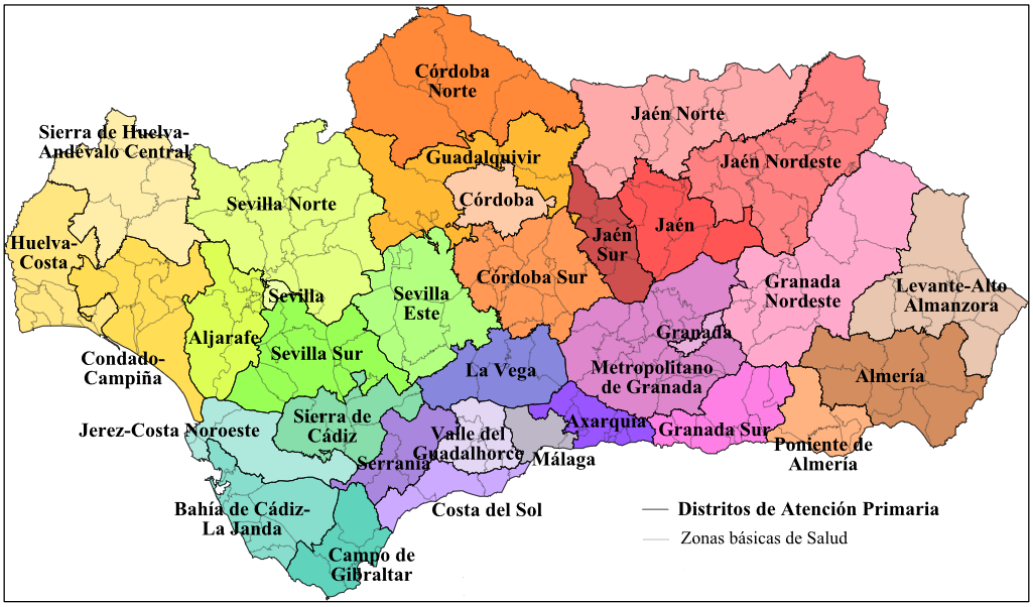
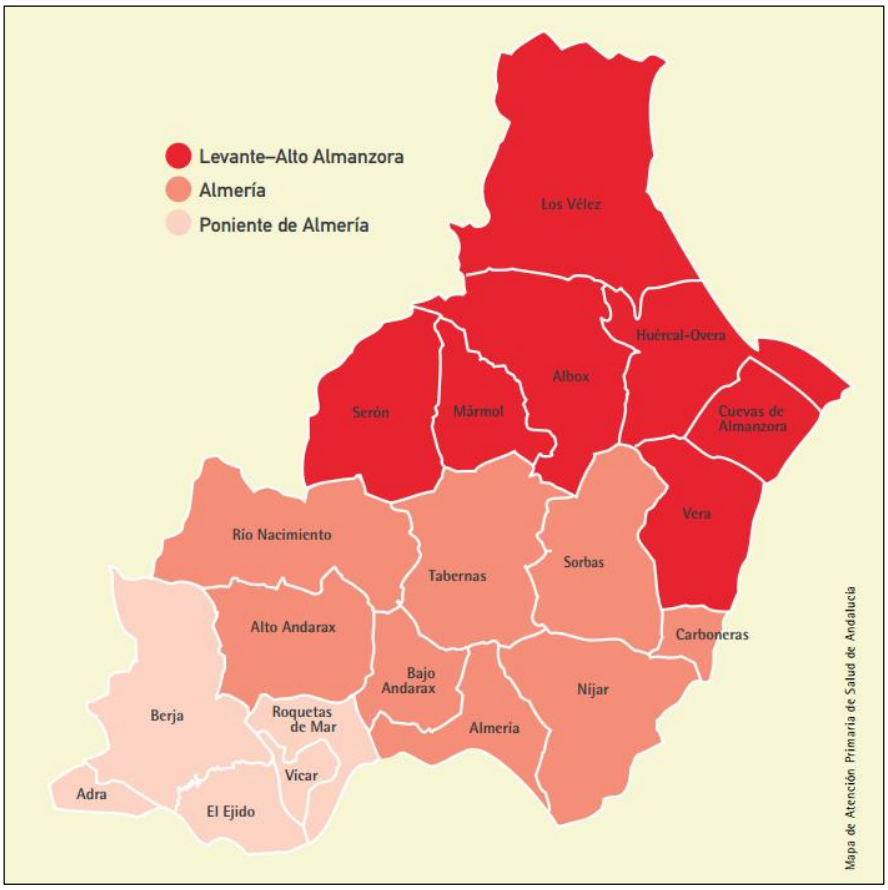


Figura 14. Mapa de los Distritos de Atención Primaria de la provincia de Almería



3.3 Distrito de Atención Primaria Sevilla-Norte

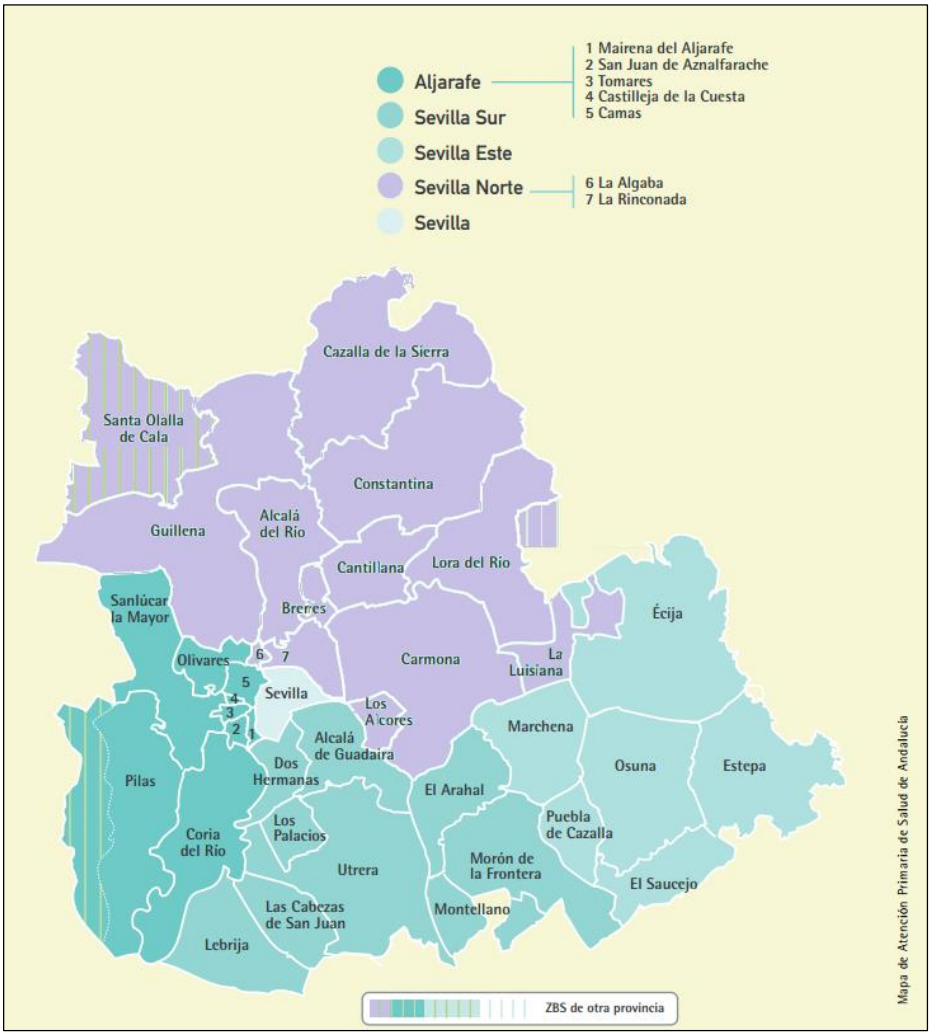
Comprende las comarcas sevillanas de la Vega del Guadalquivir y la Sierra Norte de Sevilla, con una población total de **243.461 habitantes** con edad de 18 o más años a fecha 1 de enero de 2012, según los últimos datos disponibles del Instituto Nacional de Estadística de España. El 100% de esta población se concentra en medio rural y se divide en 12 Zonas Básicas de Salud: Santa Olla de la Cala (municipios de Arroyomolinos de León, Cala, Santa Olalla de Cala, Zufre), Guillena (municipios de Almadén de la Plata, El Castillo de las Guardas, El Garrobo, Gerena, Guillena, El Madroño, El Real de la Jara, El Ronquillo), Cazalla de la Sierra (municipios de Alanís, Cazalla de la Sierra, Guadalcanal), Constantina (municipios de Constantina, Las Navas de la Concepción, El Pedroso, San Nicolás del Puerto), Alcalá del Río (Alcalá del Río, Burguillos, Castilblanco de los Arroyos), La Algaba (municipio de La Algaba), La Rinconada (municipio de La Rinconada), Brenes (municipios de Brenes, Villaverde

del Río), Cantillana (municipios de Cantillana, Tocina, Villanueva del Río y Minas), Lora del Río (municipios de Alcolea del Río, La Campana, Lora del Río, La Puebla de los Infantes), Carmona (municipio de Carmona) y Los Alcores (municipios de Mairena del Alcor, El Viso del Alcor).

La Zona Básica de Salud de Santa Olalla de la Cala se encuentra geográficamente dentro de la provincia de Huelva, si bien la organización sanitaria la engloba en el Distrito de Atención Primaria de la Sierra Norte de Sevilla.

Los centros hospitalarios de referencia son el Hospital Virgen de la Macarena de Sevilla, el Hospital de Alta Resolución Sierra Norte, así como el Hospital de Llerena (Badajoz) puesto que atiende a pacientes de los municipios de Guadalcanal y Alanís.

Figura 15. Mapa de los Distritos de Atención Primaria de la provincia de Sevilla



3.4 Características diferenciales de las tres áreas geográficas de estudio elegidas

Las áreas elegidas se consideran representativas del total nacional atendiendo a su diversidad geográfica, demográfica, económica y socio-cultural. En la tabla 9 se muestras estas características.

Tabla 9. Áreas geográficas del estudio EPIBERIA

	Distrito AP Almería	**Distrito AP Sevilla-Norte**	**Área III de Salud Zaragoza**
Medio	Mixto urbano-rural	Rural	Urbano
Número habitantes **1 enero 2012**	236.177	243.461	168.378
Situación geográfica	41º 39´N 0º 52´O	38º 12´ N 36º 51´ O	36º 50´N 2º 28´O
Clima	Mediterráneo seco	Mediterráneo	Mediterráneo continental semidesértico
Precipitaciones **(promedio anual)**	195 mm Escasas	810 mm Grandes variaciones estacionales	315 mm Escasas
Temperatura	Media 18,7 ºC Veranos calurosos e inviernos suaves. Es una de las zonas más soleadas de España.	Media 18,6 ºC Veranos secos y calurosos, inviernos suaves.	Media 15 ºC Veranos calurosos. Inviernos fríos, siendo normales heladas nocturnas y nieblas.
Geografía	Situada en el extremo sudeste de la península ibérica y de la zona costera de Almería-Cabo de Gata-Níjar. Rodeada por la Sierra de Gador, Sierra Alhamilla y el valle y delta del río Andaraxy.	Montañosa con orografía suave y alomada. Abarca una región de Sierra Morena.	Situada en el margen del valle medio del río Ebro, en ella confluyen además los ríos Huerva y Gállego, así como el Canal Imperial de Aragón
Economía	Sector primario (agricultura, pesca), sector servicios (turismo)	Sector primario (agricultura, ganadería)	Sector secundario (industria, construcción), sector servicios.
Flujo de inmigración procedente del	8.792 (Almería)	9.617 (Sevilla)	8.247 (Zaragoza)

	Distrito AP Almería	Distrito AP Sevilla-Norte	Área III de Salud Zaragoza
extranjero en número de habitantes por provincia **año 2011**			
Población extranjera en número de habitantes por comunidad autónoma **1 enero 2012**	743.620 (Andalucía)	743.620 (Andalucía)	170.956 (Aragón)
Producto interior bruto per cápita en euros (comunidad autónoma) **año 2011**	17.406 (Andalucía)	17.406 (Andalucía)	25.384 (Aragón)

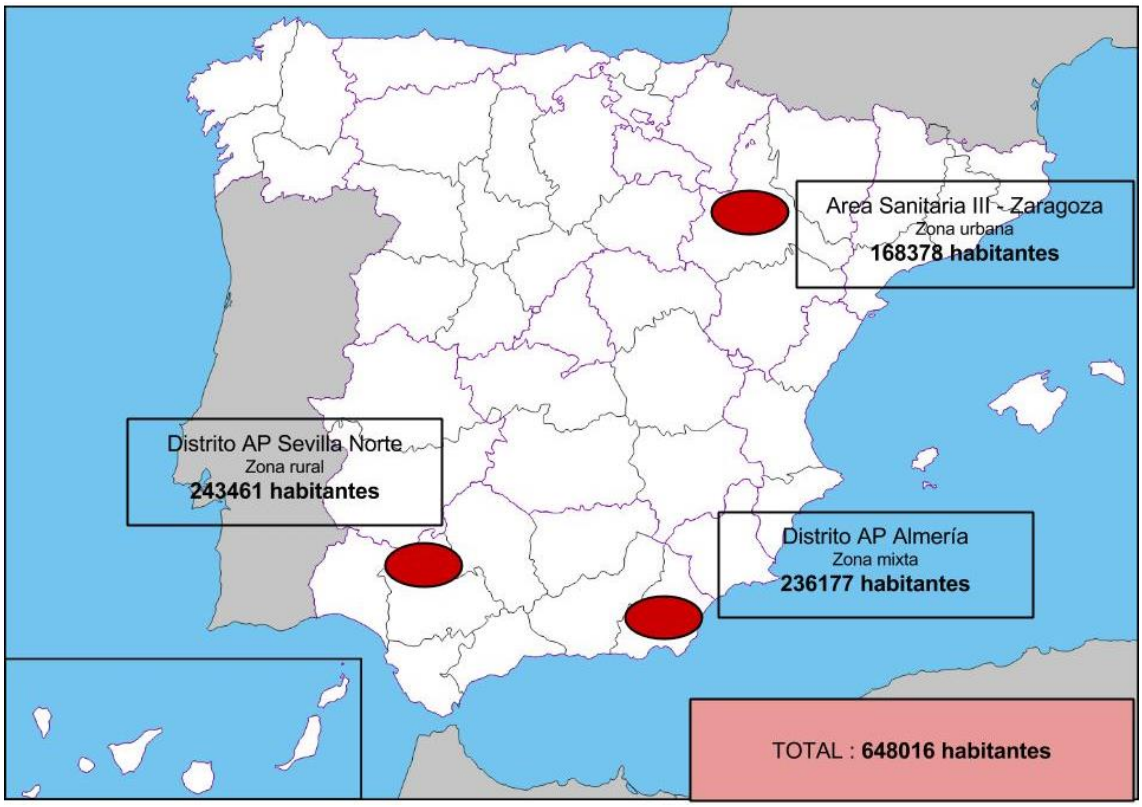
Fuente: Agencia Estatal de Meteorología, Instituto Nacional de Estadística, Instituto Aragonés de Estadística

4. SUJETOS

4.1 Población diana global

La población diana global se compone de un total de 648.016 personas de edad igual o superior a 18 años, resultante de la suma total de la población de las tres áreas geográficas delimitadas previamente. Se trata de tres zonas heterogéneas, cuyas diferencias socio-económicas, demográficas y culturales hacen que sean consideradas como representativas del total nacional.

Figura 16. Delimitación geográfica y datos demográficos de las tres zonas de estudio



NOTA: AP= Atención Primaria

4.2 Determinación del tamaño de la muestra

Como dato de referencia para la determinación del tamaño muestral se empleó la prevalencia de la epilepsia ajustada a la edad obtenida en el estudio publicado por Picot en Francia y establecida en 5,4 por 1000 [IC 95% 4,7-6,0] (Picot et al., 2008).

Considerando que la epilepsia tiene una baja prevalencia y puede estar asociada a un error tipo I en poblaciones menores, hemos estimado para el cálculo muestral un 5% de prevalencia estimada a fin de evitar ese error, y esto con un intervalo de confianza del 95%. Esto es, aceptando que la probabilidad de no incluir el número real de la población sea como máximo del 5%, con un grado de precisión de 2% y asumiéndolo para una población total de 12.000 personas, se necesitan 492 encuestas válidas en cada una de las tres zonas geográficas definidas. Considerando un 10% de abandonos para la fase de confirmación sobre el total de la muestra, el número de entrevistas de la fase de

cribado deberían ser, como mínimo, de 541 encuestas en cada una de las tres zonas estudiadas.

4.3 Selección de la muestra a encuestar

Se realizó a través de un proceso informático de aleatorización, a partir de un censo independiente y poblacional suministrado por las Bases de Datos del Usuario (BDU) de las Instituciones Sanitarias Públicas de las dos Comunidades Autónomas involucradas (Aragón y Andalucía) a fecha 1 de enero de 2012, y que incluyen a la práctica totalidad del censo poblacional, teniendo en cuenta que el Sistema Nacional de Salud en España tiene una cobertura universal.

Se solicitó a los servicios informáticos de las respectivas áreas de estudio una relación de 3000 personas extraídas aleatoriamente de cada una de las tres BDU. Ese conjunto de 9000 personas fueron puestas a disposición de los investigadores para el inicio de la Fase de Cribado.

De cada una de estas bases de datos se seleccionaron aleatoriamente 600 personas y para cada una de estas personas, se seleccionaron 4 candidatos alternativos, considerando que la tasa de aceptación de una encuesta telefónica se podría situar en un 20% (1 persona aceptaría hacer la encuesta de cada 5 llamadas) (Matías-Guiu et al., 2011; Sinclair et al., 2012). Cada sujeto elegido para realizar la encuesta en la primera fase se denomina titular y dispondrá de cuatro candidatos suplentes elegidos de forma aleatoria y mediante un apareamiento previo a la realización de las llamadas telefónicas.

5 DEFINICIÓN DE CASO

5.1 Criterios de inclusión y exclusión en la encuesta

Las personas incluidas en la encuesta deben residir en la población motivo de estudio y estar censadas. Asimismo deben tener una edad mayor o igual a 18 años.

5.2 Definición de caso probable

Para la detección de los casos probables se utilizó una versión española del cuestionario para epidemiología de la epilepsia de Ottman (Ottman et al., 2010) denominado cuestionario EPIBERIA, y que fue validado al castellano antes de iniciar la fase de cribado. Dicha validación obtuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 74,77% para el criterio menos riguroso y una sensibilidad del 94,62% y una especificidad del 99,07% para el criterio más estricto de corrección. Los valores predictivos positivos variaron entre el 7,48% en el primer supuesto y el 67,39% en el segundo, asumiendo una prevalencia pre-test para la epilepsia del 2%.

Para nuestro estudio, se decidió utilizar el criterio de corrección 1 que consideró positivo cualquier cuestionario en el que la respuesta a la pregunta 2 fuera "sí" o "es posible", independientemente del resto de las respuestas y si la respuesta fue "no" y alguna respuesta "sí" o "es posible" a cualquiera de los items de la pregunta 3, porque al asegurar una sensibilidad del 100% se evitaría la pérdida de pacientes, aunque disminuya la especificidad al 74,77%.

Por tanto, para los efectos del estudio, se consideró caso sospechoso a todos aquellos que hubiera respondido satisfactoriamente a la encuesta telefónica cumpliendo el criterio de corrección 1.

5.3 Definición de caso definitivo

La definición de caso definitivo fue establecida por un neurólogo experto en el diagnóstico de la epilepsia siguiendo los criterios de la ILAE propuestos en el año 1993 (Commission on Epidemiology and Prognosis of the ILAE, 1993).

En el año 1993 y tras varios intentos de definir y clasificar la epilepsia (Commision on Classification and Terminology of the ILAE 1981 y 1989), la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) publicó una guía con el fin de homogeneizar los estudios epidemiológicos sobre epilepsia. En ella se define la epilepsia como una condición caracterizada por la presencia de crisis epilépticas que se producen de forma recurrente (dos o más), no provocadas y separadas entre sí al menos 24 horas (Commission on Epidemiology and Prognosis of the ILAE, 1993). Posteriormente, en el año 2005, la

propia ILAE propuso una nueva definición conceptual en la que se considera la epilepsia una alteración cerebral caracterizada por la predisposición permanente para generar crisis y precisa al menos una crisis para su diagnóstico, por lo que en muchos casos con una sola crisis sería suficiente para definir la epilepsia (Fisher et al., 2005). Tres años después, Fisher y Leppik plantean una clasificación operativa en la que se distinguen los términos "epilepsia definitiva" (dos crisis no provocadas separadas al menos 24 horas), "epilepsia probable" (una crisis no provocada y alta probabilidad de recurrencia) y "epilepsia posible" (una crisis no provocada y escasa probabilidad de recurrencia) (Fisher y Leppik, 2008). En 2011 se redactan unas nuevas recomendaciones para realizar estudios epidemiológicos en epilepsia, en las que desde un punto de vista práctico la definición recomendada se mantuvo sin cambios respecto a la adoptada en 1993 (Thurman et al., 2011).

Las definiciones publicadas con posterioridad a la de 1993 no han estado exentas de polémica, especialmente por el hecho de que pueden permitir un aumento de la prevalencia de la epilepsia y de que depende de los recursos diagnósticos del lugar en el que se realicen los estudios.

Por todo lo anteriormente expuesto y teniendo en cuenta las recomendaciones para la realización de estudios epidemiológicos propuestas por la ILAE (Commission of Epidemiology and Prognosis of the ILAE, 1993; Thurman et al., 2011), se decidió emplear para nuestro estudio la definición de epilepsia planteada por la ILAE en el año 1993 para determinar los casos definitivos, y con ello favorecer la homogeneidad y posibilidad de comparar entre sí los estudios epidemiológicos en distintas poblaciones y a lo largo del tiempo con un mismo criterio.

Los datos incluidos en la fase de confirmación como casos definitivos fueron revisados y, en caso necesario, completados mediante nuevo contacto con los sujetos a través del Comité de Dirección del proyecto con el fin de asegurar la fiabilidad de todos los datos obtenidos.

5.4 Definición de epilepsia a lo largo de la vida

Este concepto incluye a todos los pacientes que han presentado epilepsia a lo largo de su vida con independencia de cuándo haya sido la última crisis.

5.5 Definición de epilepsia activa

Utilizaremos la terminología adoptada por la ILAE, donde se define la epilepsia activa como toda aquella que ha presentado alguna crisis en los últimos cinco años de vida del paciente (Commission of Epidemiology and Prognosis of the ILAE, 1993).

6 VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

6.1 Variable epidemiológica principal

- *Razón cruda de prevalencia de período de la epilepsia en España*. La prevalencia de periodo se define como la frecuencia de una enfermedad o condición existentes durante un lapso de tiempo definido. Es la proporción de sujetos con epilepsia identificados durante el período de tiempo del estudio dividido por las encuestas válidas multiplicado por 1000. Su valor se expresa por cada 1000 habitantes. En nuestro caso, el período de tiempo definido es aquel que comienza el día de recogida de los datos del censo (1 de enero de 2012) y se extiende hasta el final de la realización de la fase de cribado (junio de 2013).

6.2 Variables epidemiológicas secundarias

- *Razón cruda de prevalencia de la epilepsia específica por intervalo de edad*. Es la proporción de sujetos con epilepsia identificados durante el período de tiempo del estudio en cada uno de los intervalos de edad definidos, dividido por las encuestas válidas en ese mismo intervalo de edad multiplicado por 1000. Su valor se expresa por cada 1000 habitantes. Los intervalos de edad definidos para este estudio son tres: 18-39 años, 40-59 años y edad mayor o igual a 60 años.
- *Razón cruda de prevalencia de la epilepsia específica por sexo*. Es la proporción de sujetos con epilepsia identificados durante el período de tiempo del estudio en cada uno de los sexos definidos, dividido por las encuestas válidas en ese mismo sexo multiplicado por 1000. Su valor se expresa por cada 1000 habitantes. El sexo definido para este estudio es masculino y femenino.

- *Razón cruda de prevalencia de epilepsia en cada una de las tres zonas estudiadas*. Es la proporción de sujetos con epilepsia identificados durante el período de tiempo del estudio en cada una de las zonas de estudio definidas, dividido por las encuestas válidas en esa misma zona geográfica multiplicado por 1000. Su valor se expresa por cada 1000 habitantes. Las zonas geográficas definidas para este estudio son: Distrito de AP Almería, Distrito de AP Sevilla-Norte y Área III de Salud de Zaragoza.
- *Razón de prevalencia de la epilepsia ajustada a la población europea por edad y sexo*. La tasa ajustada es una medida de resumen de las tasas específicas en los diferentes estratos de la variable de confusión (edad y sexo en nuestro estudio). Se construye como una media ponderada de estas tasas específicas donde los pesos o ponderaciones proceden de una serie de referencia llamada estándar, el propósito de la cual es homogeneizar los distintos grupos que se comparan. La población de referencia para la estandarización de las tasas elegida fue la población europea separada por grupos de edad y sexo según los datos de la Organización Mundial de la Salud en su última versión, correspondiente al año 2010 (World Population Prospects: The 2012 Revision. United Nations. Department of Economics and Social Affairs).
- *Razón de prevalencia de la epilepsia específica por intervalo de edad y sexo ajustada a la población europea por edad y sexo.* La población de referencia para la estandarización de las tasas elegida fue la población europea separada por grupos de edad y sexo según los datos de la Organización Mundial de la Salud en su última versión, correspondiente al año 2010 (World Population Prospects: The 2012 Revision. United Nations. Department of Economics and Social Affairs).
- *Razón cruda de prevalencia de la epilepsia activa*. Es la proporción de sujetos con epilepsia activa identificados durante el período de tiempo del estudio dividido por las encuestas válidas multiplicado por 1000. Su valor se expresa por cada 1000 habitantes. Para nuestro estudio adoptamos la definición de epilepsia activa propuesta por la ILAE en 1993 donde la epilepsia activa es toda aquella que ha presentado crisis en los últimos 5 años de vida del paciente (Commision on Epidemiology and Prognosis of the ILAE, 1993).
- *Razón de prevalencia de la epilepsia activa ajustada a la población europea por edad y sexo.* La población de referencia para la estandarización de las tasas elegida fue la

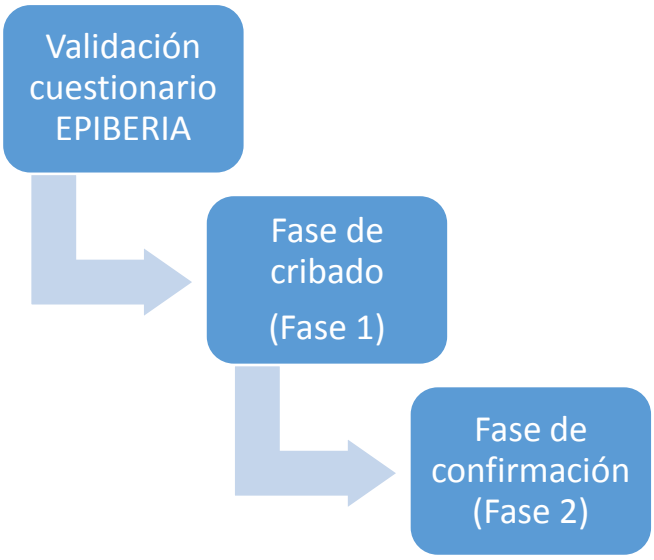
población europea separada por grupos de edad y sexo según los datos de la Organización Mundial de la Salud en su última versión, correspondiente al año 2010 (World Population Prospects: The 2012 Revision. United Nations. Department of Economics and Social Affairs).

- *Tasa de contestación a la llamada* (TCL). Es la proporción de llamadas contestadas dividido por las llamadas totales multiplicada por 100. Los valores se expresan en porcentajes. Las llamadas no contestadas incluyen tanto aquellas en que nadie contesta al teléfono, como aquellas en que el número no coincidía con la persona seleccionada, aunque esta posibilidad fue infrecuente.
- *Tasa de respuesta* (TR). Es la proporción de aceptaciones a participar en el estudio dividido por las llamadas contestadas multiplicada por 100. Los valores se expresan en porcentajes.
- *Tasa de respuesta sobre el total de llamadas realizadas* (TLT). Es la proporción de aceptaciones a participar dividido por las llamadas totales multiplicada por 100. Los valores se expresan en porcentajes.
    - Estas tres últimas tasas (TCL, TR y TLT) se definieron de forma global, por área de investigación, por franja horaria de llamada (mañana o tarde), especifica por sexo, por intervalos de edad y por intervalos edad y especifica por sexo.

7. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

El estudio EPIBERIA se presenta con un diseño estratificado en dos fases, una inicial de cribado y una posterior de confirmación. Previo al inicio de la fase de cribado se llevó a cabo la validación de un cuestionario epidemiológico de cribado de la epilepsia en castellano y para la población española. En la figura 17 mostramos de forma esquemática los pasos del estudio EPIBERIA.

Figura 17. Gráfico simplificado que muestra las fases del estudio EPIBERIA



7.1 Validación en castellano de un cuestionario breve de cribado de la epilepsia denominado cuestionario EPIBERIA

7.1.1 *Obtención del cuestionario de referencia*

Ante la ausencia de un cuestionario de cribado de la epilepsia validado en castellano para la población española, y tras realizar una revisión bibliográfica del tema, se seleccionó el cuestionario propuesto por el grupo de Ottman que había sido validado y empleado en estudios epidemiológicos de epilepsia (Ottman et al., 2010). Dicha herramienta diagnóstica se reproduce en el anexo 1 cuya versión original fue validada en inglés y para la población americana en el año 2010.

Se solicitó autorización para poder utilizar y realizar una validación del cuestionario al castellano, obteniéndose el permiso vía mail por parte de la Dra Rutt Ottman.

7.1.2 Traducción y modificación del cuestionario al castellano y para la población española

El cuestionario de referencia fue traducido y modificado por el Comité de Dirección de este estudio, realizando una traducción tanto lingüística como semántica con un lenguaje comprensible para la población española media. El término “seizure disorders” que se emplea en la versión anglosajona fue eliminado utilizando únicamente

epilepsia ya que su traducción literal sería "trastornos críticos", término semánticamente confuso. En el ítem B de la pregunta 3 se simplificaron los términos "twitching, jerking, shaking or going limp" cuya traducción literal sería "contracciones musculares, mioclonías, sacudidas musculares o relajación" y se expresaron como "espasmos o sacudidas". En el ítem G de la pregunta 3, se modificó el concepto "spells" cuya traducción literal sería "hechizo" realizándose una descripción más detallada como "sensaciones bruscas, breves, anormales y repetitivas, visuales, auditivas, olorosas, sensitivas o pensamientos breves".

La versión final del cuestionario al que se denominó cuestionario EPIBERIA se reproduce en el anexo 2 (Serrano-Castro et al., 2013)

7.1.3 Selección de la muestra

El global de la muestra estuvo constituido por 200 sujetos reclutados en cinco unidades de neurología repartidas a lo largo de la geografía española y que son las siguientes: Hospital Clínico San Carlos de Madrid, Hospital General Universitario de Valencia, Hospital Universitario San Cecilio de Granada, Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza y Complejo Hospitalario Torrecárdenas de Almería. El muestreo fue realizado de forma consecutiva y aleatoria entre los sujetos y acompañantes que acudieron a las consultas de neurología, debiendo cumplir los siguientes requisitos:

- El total de pacientes por centro debía ser de 40 con el objetivo de alcanzar una muestra global de 200 pacientes.
- Estos 40 pacientes debían estar distribuidos en 2 grupos de tamaño similar. El primero estaría constituido por enfermos con diagnóstico firme de epilepsia y el segundo por un grupo control en el que al menos una tercera parte deberían ser voluntarios sanos.
- Ambos grupos debían presentar aproximadamente la siguiente proporción escalonada de edad:
    - 50% de pacientes con edad comprendida entre los 18 y 45 años.
    - 35% de pacientes con edad comprendida entre los 46 y 59 años.
    - 15% de pacientes con edad mayor o igual a 60 años.
- El deterioro cognitivo se consideró criterio de exclusión.

Los sujetos participantes se englobaron en las categorías de pacientes con diagnóstico firme de epilepsia, pacientes con otro tipo de enfermedad diferente de la epilepsia y voluntarios sanos.

7.1.4 Métodos

Los cuestionarios fueron administrados por el personal de enfermería o administrativo de la consulta de neurología mediante lectura en voz alta. En todos los casos estuvo supervisado por un neurólogo para garantizar que se realizaba correctamente y responder a las dudas de los sujetos pero en ningún caso a intervenir o inducir la respuesta. Se obtuvo un consentimiento informado verbal de cada sujeto a participar en el estudio que quedó adecuadamente reflejado en el cuestionario.

De forma consecutiva y en la misma visita se realizó una recogida de datos demográficos a través de un formulario común para las cinco unidades de neurología (anexo 3) en el que se incluyeron las variables edad, sexo y nivel del estudios (estratificado en analfabeto, estudios primarios, estudios secundarios y estudios universitarios) para el total de la muestra.

Los pacientes con enfermedad no epiléptica fueron asignados a los siguientes grupos: cefalea, enfermedad degenerativa neurológica, enfermedad neurológica autoinmune, enfermedad neurológica vascular, otra enfermedad neurológica y enfermedad no neurológica.

Respecto a los pacientes con epilepsia se recogieron las siguientes variables: edad al diagnóstico de la epilepsia, síndrome epiléptico, etiología de la epilepsia, tipo de crisis, tratamiento con fármacos antiepilépticos, número de fármacos antiepilépticos empleados previamente y en el momento actual, crisis en el último año y en los últimos 5 años, consideración como epilepsia farmacorresistente y comorbilidad.

Los datos recogidos fueron incluidos por los investigadores en una base de datos electrónica con acceso en la web habilitada por el Área de Informática y Tecnología de la Oficina de Apoyo a la Investigación de la Sociedad Española de Neurología (SEN) y que constaba de un límite de 40 encuestas por unidad de neurología para favorecer la homogenización de los resultados.

Las encuestas fueron realizadas entre junio y noviembre de 2011.

7.2 Fase de cribado (Fase 1)

7.2.1 Selección de la muestra

Como se ha explicado previamente en el apartado 4.3 "Selección de la muestra a encuestar", en cada una de las tres áreas geográficas seleccionadas se extrajo una muestra aleatorizada de las BDU de 3000 personas mayores de 18 años. De cada una de estas bases de datos se seleccionaron aleatoriamente 600 personas y para cada una de estas personas, se seleccionaron 4 candidatos alternativos, considerando que la tasa de aceptación de una encuesta telefónica se podría situar en un 20% (1 persona aceptaría hacer la encuesta de cada 5 llamadas) (Matías-Guiu et al., 2011; Sinclair et al., 2012). La selección de los candidatos alternativos se realizó mediante un apareamiento previo a la realización de las llamadas procedente del mismo procedimiento de aleatorización. Así, en cada zona de estudio, se seleccionaron aleatoriamente 600 personas y 2400 quedaron como candidatos apareados alternativos, a los que se recurrió en caso de no obtener respuesta por parte de los seleccionados.

7.2.2 Encuesta telefónica

El cuestionario EPIBERIA se administró a través de una encuesta telefónica realizada por investigadores entrenados para este propósito y de los cuales ninguno era personal sanitario ni tenía relación ni conocimientos previos vinculados con la epilepsia. Se consideró que la entrevista debía tener una duración de entre 15 y 20 minutos como máximo, realizando una breve introducción estandarizada en la que se presentara el estudio y el interés del mismo así como la posibilidad de que fuera reevaluado por un neurólogo en el caso de cumplir determinados criterios. Dicha introducción estandarizada se aporta en el anexo 4. A continuación se realizarían las preguntas del cuestionario EPIBERIA (anexo 2). Además del cuestionario, se solicitó información sobre nivel educativo y estatus socio-laboral. Los encuestadores rellenaron el cuestionario en una base informática con un procedimiento pre-establecido, que se realizaba en el mismo momento de la encuesta.

Se obtuvo en todos los casos el consentimiento verbal a participar, que quedó adecuadamente reflejado en el cuestionario EPIBERIA.

Las llamadas se efectuaron siempre desde la oficina de la Sociedad Española de Neurología en Barcelona, ciudad no incluida en ninguna de las zonas de estudio. En el caso de no localizar al candidato elegido en la primera llamada, se le llamó en tres ocasiones adicionales en diferentes estratos horarios, dentro del mismo turno. En el caso de no localizar o de rechazo a participar se llamó al candidato alternativo siguiente. El entrevistador estuvo capacitado para aclarar las preguntas pero en ningún caso a intervenir o inducir la respuesta.

Fueron llevadas a cabo entre octubre de 2012 y junio de 2013.

7.2.3 Recogida de datos

El entrevistador cumplimentó la encuesta de forma simultánea a la llamada telefónica en una base de datos electrónica habilitada por el Área de Informática y Tecnología de la Oficina de apoyo a la Investigación de la Sociedad Española de Neurología (SEN), obteniéndose copia impresa de la misma para el archivo del estudio.

7.2.4 Campaña de comunicación

En las semanas previas al inicio de las llamadas telefónicas se realizó una campaña de comunicación local a través del Departamento de Prensa de la SEN mediante el envío de una nota de prensa a los medios de comunicación local. La nota fue remitida a un total de 21, 10 y 34 medios en las zonas de Zaragoza, Almería y Sevilla respectivamente. En el anexo 5 se adjuntan dichas notas de prensa.

7.3 Fase de confirmación (Fase 2)

7.3.1 Estructuración

La segunda fase del estudio o fase de confirmación comprende el diagnóstico final de los casos sospechados en la primera fase. Fue estructurada a su vez en dos fases que se detallan a continuación.

- Fase 2a

Los casos sospechados durante la fase de cribado fueron convocados mediante llamada telefónica a acudir a una evaluación personal con un neurólogo experto en el diagnóstico de la epilepsia. La entrevista se realizó en la consulta de epilepsia ubicada en el Servicio de Neurología de cada uno de los hospitales de referencia de las tres áreas geográficas del estudio (Hospital Torrecárdenas de Almería, Hospital Virgen de la Macarena de Sevilla y Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza). Para llegar al diagnóstico definitivo de epilepsia se emplearon los criterios diagnósticos establecidos por la ILAE en el año 1993 (Commission on Epidemiology and Prognosis ILAE, 1993), como se explicó previamente en la definición de caso definitivo.

Previo al inicio de las evaluaciones se elaboró un cuestionario denominado cuestionario de la segunda fase de EPIBERIA con el objetivo de estandarizar la entrevista y en el que se recogió la información obtenida durante ésta, que se reproduce en el anexo 6.

Se realizó una anamnesis estructurada en la que se obtuvieron datos demográficos, antecedentes patológicos personales (convulsiones febriles, sufrimiento fetal, traumatismo craneoencefálico o infecciones del sistema nervioso central en la primera infancia), antecedentes familiares de epilepsia o crisis febriles, e historia de la epilepsia. Dentro de la historia de epilepsia se recogieron datos sobre el tipo de epilepsia, síndrome epiléptico, etiología, tipo de crisis, tratamiento farmacológico incluyendo fármacos antiepilépticos (FAEs), actividad de la epilepsia en los últimos 1 y 5 años, si cumplía criterios de epilepsia farmacorresistente y comorbilidades asociadas. Además, se realizó una exploración neurológica y, en caso de ser necesarios o que no se hubieran realizado previamente, se completó el estudio con pruebas complementarias como electroencefalograma (EEG) o estudios de neuroimagen. Si el sujeto ya estuviera siendo valorado en el servicio de neurología de su hospital se revisó la historia clínica para valorar si cumplía los criterios de caso definitivo establecidos en este estudio. Inmediatamente antes de la realización de la entrevista se entregó una hoja de información y obtuvo consentimiento informado escrito de todos los sujetos dejando tiempo suficiente

para poder leerlo y realizar las preguntas necesarias. Ambos documentos se reproducen en el anexo 7. Las entrevistas fueron realizadas entre abril y septiembre de 2013.

- Fase 2b

Se tuvo en cuenta la posibilidad de que un porcentaje de los casos sospechados no pudieran desplazarse por motivos personales a la entrevista presencial pero que aceptaran participar en el estudio. Estas personas fueron convocadas para una evaluación personal telefónica con un neurólogo experto en el diagnóstico de la epilepsia que debía seguir los mismos criterios que las entrevistas presenciales. No se consideró duración máxima de la entrevista ya que debía adecuarse a cada uno de los casos, realizando una breve introducción inicial en la que se presentara el estudio y el interés del mismo y recordara la participación en la primera fase. A continuación se realizó una anamnesis detallada empleando el cuestionario de la segunda fase de EPIBERIA (anexo 6). En todos los casos se obtuvo un consentimiento verbal que quedó adecuadamente reflejado en el cuestionario. El neurólogo que realizó estas entrevistas no estaba incluido en el Comité de Dirección del estudio e hizo las llamadas desde la Oficina de Apoyo a la Investigación de la Sociedad Española de Neurología, situada en Madrid. Esta fase fue realizada durante el mes de enero de 2014.

7.3.2 Recogida de datos

Los datos recogidos fueron incluidos por los investigadores en una base de datos electrónica con acceso en la web habilitada por el Área de Informática y Tecnología de la Oficina de Apoyo a la Investigación de la Sociedad Española de Neurología (SEN), guardándose copia impresa de la misma y, en su caso, también el cuestionario cumplimentado de forma manual para el archivo del estudio.

7.3.3 Campaña de comunicación

El día 23 de mayo de 2013, y puesto que el Día de la Epilepsia coincidió con el momento en el que se inició la segunda fase de llamadas del estudio, se hizo un apartado específico en la nota de prensa general enviada por el Departamento de Prensa de la

Sociedad Española de Neurología. Dicha nota fue remitida no solo a los medios de Sevilla, Zaragoza y Almería, sino a la totalidad de medios nacionales a los que se envían las notas de prensa de las efemérides por parte de la Sociedad Española de Neurología (unos 300 medios de comunicación aproximadamente). Dicha nota de prensa se adjunta en el anexo 8.

8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

8.1 Validación del cuestionario de cribado de la epilepsia (cuestionario EPIBERIA)

Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas y clínicas extraídas. Posteriormente se llevó a cabo una estimación de la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo para los cuatro criterios de corrección propuestos para el cuestionario. Estos criterios de corrección son los siguientes:

- Criterio de corrección 1. Se consideró positivo cualquier cuestionario en el que la respuesta a la pregunta 2 fuera “si” o “es posible” independientemente del resto de las preguntas, y si la respuesta fue “no” y alguna respuesta “si” o “es posible” a cualquiera de los ítems de la pregunta 3.
- Criterio de corrección 2. Se consideró positivo cualquier cuestionario en el que la respuesta a la pregunta 2 fuera “si” o “es posible” independientemente del resto de las preguntas, y si la respuesta fue “no” y alguno de los ítems A, E o F de la pregunta 3 fue “si” o “es posible”.
- Criterio de corrección 3. Se consideró positivo cualquier cuestionario en el que la respuesta a la pregunta 2 fuera “si” o “es posible” independientemente del resto de las preguntas, y si la respuesta fue “no” y al menos 2 respuestas “si” o “es posible” de entre los ítems B, C, D o G de la pregunta 3.
- Criterio de corrección 4. Se consideró positivo cualquier cuestionario en el que la respuesta a la pregunta 2 fuera “si” o “es posible” independientemente del resto de las preguntas, y si la respuesta fue “no” y al menos 1 de los ítems A, E o F de la pregunta 3 y al menos 2 de los ítems B, C, D o G fueron “si” o “es posible”.

Para cada uno de estos criterios de corrección se calculó el VPP para tres valores de prevalencia de la epilepsia en la población (1, 2 y 3%), en consonancia con los empleados en el estudio de validación del cuestionario de referencia (Ottman et al., 2010) y según lo esperable teniendo en cuenta los resultados de los estudios previos.

La comparación de variables con factores asociados se realizó a través de métodos cualitativos usando la comparación univariante de chi-cuadrado ($\chi 2$) o t-test. Se consideró estadísticamente significativo una $p < 0.05$.

Para la realización de los cálculos durante la validación del cuestionario EPIBERIA se empleó el software estadístico Epidat 3.1.

Las bases de datos, el manejo de la información y el análisis se centralizó en el Área de Informática y Tecnología de la Oficina de apoyo a la Investigación de la Sociedad Española de Neurología (SEN).

8.2 Fase de cribado y Fase de confirmación del estudio EPIBERIA

Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas del global de la muestra y de cada una de las tres áreas geográficas del estudio.

La razón de prevalencia de epilepsia en mayores de 18 años se calculó en sus valores cruda, específica por edad y sexo, y ajustada a población de referencia europea.

Los datos se expresan por porcentajes, y con intervalos del confianza al 95%. Las razones de prevalencia se expresan en su valor por cada 1000 habitantes.

Para el análisis estadístico se utilizó el Statistical Package for Social Sciences (SPSS) con su versión para Windows número 17.

La estandarización de tasas se realizó utilizando el programa Epidat versión 4.0.

Las bases de datos, el manejo de la información y el análisis se centralizó en el Área de Informática y Tecnología de la Oficina de Apoyo a la Investigación de la Sociedad Española de Neurología (SEN).

9. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizó de acuerdo con las recomendaciones éticas internacionales de Buena Práctica Clínica de la Declaración de Helsinki (Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects, Helsinki 1964), enmendadas posteriormente durante la 52ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Edinburgo, Escocia, octubre de 2000.

La información fue suministrada de forma oral durante la entrevista realizada para la validación del cuestionario, y durante las llamadas telefónicas de la fase de cribado así como de la fase 2b de confirmación. Durante las mismas y en todos los casos se obtuvo un consentimiento verbal de cada sujeto para participar en el estudio. En la fase 2a de confirmación se facilitó una hoja de información a los sujetos y también se explicó de forma oral, obteniéndose en todos los casos un consentimiento informado escrito.

Los datos personales de los participantes fueron accesibles mediante códigos exclusivamente para los investigadores del estudio y los encargados del Centro de Gestión de Datos. Los investigadores solo dispusieron de los datos que les corresponden a la función que realizan en el estudio. El investigador principal dispuso de la base de datos que asocia códigos a personas.

El archivo de datos fue diseñado conforme a los criterios de la legislación vigente española en protección de datos.

El protocolo del estudio fue aprobado en la evaluación de los Comités locales de Ética de Investigación Clínica (CEIC) correspondientes a las tres zonas de estudio.

IV. RESULTADOS

Con el material y los métodos definidos en el apartado anterior, se han obtenido los resultados que desarrollamos a continuación.

1. VALIDACIÓN DEL CUESTIONARIO EPIBERIA

1.1 Datos descriptivos

1.1.1 Análisis de las variables demográficas y clínicas

En el estudio para la validación del cuestionario, tal como se detallaba en material y métodos, han participado 200 sujetos reclutados en cinco unidades de neurología repartidas a lo largo de la geografía española. En la muestra global el 46,5% son varones y el 53,5% mujeres, siendo la edad media de 46,03 años (DE: 16,29). El 47,5% de los sujetos no tienen estudios o tienen estudios básicos, un 31,5% tienen estudios secundarios y un 21% estudios universitarios.

En la tabla 10 se muestran los datos demográficos generales de la muestra clasificada en dos grupos: personas con epilepsia y personas sin epilepsia. En las variables demográficas edad y sexo no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. En la variable nivel de estudios hay una tendencia a una mejor formación en el grupo de personas sin epilepsia siendo el porcentaje que alcanza estudios universitarios mayor en este grupo, con significación estadística.

Ninguna de las encuestas realizadas fue excluida.

Tabla 10. Comparación de variables demográficas entre pacientes con epilepsia y sin epilepsia

N= 200	**Con epilepsia (n= 93, 46,5%)**	**Sin epilepsia (N= 107, 53,5%)**	**Valor de p**
Sexo			0,52
Varón	41 (44,08%)	52 (48,59%)	
Mujer	52 (55,92%)	55 (51,41%)	
Edad media (DE) en años	46,2 (16,12)	45,87 (16,52)	0,56
Nivel de estudios			0,003
Primarios o analfabeto funcional	48 (51,61%)	47 (43,92%)	
Secundarios	35 (37,64%)	28 (26,17%)	
Universitarios	10 (10,75%)	32 (29,91%)	

Nota: Los valores están representados como número (%) o media (desviación estándard DE). Se empleó test $\chi 2$ (variables categóricas) o t-test (variables contínuas)

1.1.1.1 Grupo de personas sin epilepsia

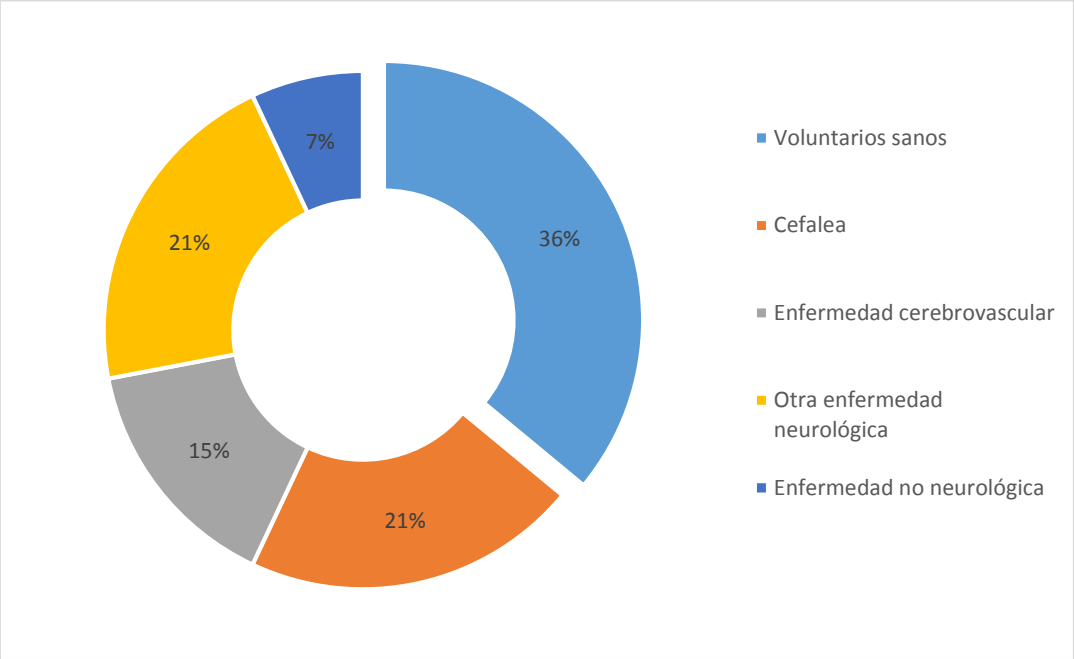
En la tabla 11 se muestran las variables demográficas del grupo sin epilepsia, dividido en dos subgrupos (voluntarios sanos y pacientes con otra patología diferente a epilepsia). El grupo mayoritario es el de los voluntarios sanos (38 sujetos), seguido de pacientes con cefalea (22 sujetos), enfermedad neurológica vascular (17 sujetos), otras enfermedades neurológicas variadas (22 sujetos), enfermedad neurológica autoinmune (2 sujetos) y enfermedad no neurológica (10 sujetos). La distribución de los datos de morbilidad se muestra en la figura 18.

Tabla 11. Características demográficas del grupo sin epilepsia

N= 107	**Voluntarios sanos (n=38, 36%)**	**Otra patología diferente de epilepsia (n= 69, 64%)**
Sexo		
Varón	20 (52,63%)	32 (46,37%)
Mujer	18 (47,37%)	37 (53,63%)
Edad media (DE) en años	37,69 (13,29)	49,91 (16,78)
Nivel de estudios		
Analfabeto funcional	0 (0%)	7 (10,14%)
Primarios	6 (15,79%)	34 (49,28%)
Secundarios	10 (26,32%)	18 (26,09%)
Universitarios	22 (57,89%)	10 (14,49%)

Nota: Los valores están representados como número (%) o media (desviación estándard DE).

Figura 18. Distribución del grupo de personas sin epilepsia según el tipo de morbilidad



1.1.1.2 Grupo de personas con epilepsia

Este grupo está formado por un total de 93 pacientes. Las características generales de la epilepsia en estos pacientes se muestran en la tabla 12. Respecto al grado de actividad de la epilepsia, un 16% de la muestra presenta epilepsia no activa frente a un 84% con epilepsia activa, teniendo en cuenta que la definición de epilepsia activa es aquella en la que el paciente ha tenido crisis en los últimos 5 años de vida. En nuestra muestra de pacientes con epilepsia activa, un 62% había tenido crisis en el último año y un 38% entre los últimos 2 y 5 años, como se muestra en la figura 19. Cumplían criterios de epilepsia farmacorresistente un 39,8% de los pacientes (37 pacientes).

Los datos referentes a la comorbilidad se muestran en la figura 20, destacando la patología psiquiátrica como la más frecuente.

Tabla 12. Características de la epilepsia en el grupo de pacientes con epilepsia

n= 93	
Edad media al diagnóstico (DE) en años	24,48 (19,21)
Síndrome epiléptico	
Generalizado	21 (22,58%)
Focal	71 (76,34%)
Indeterminado	1 (1,08%)
Etiología de la epilepsia	
Idiopática (genética)	21 (22,58%)
Sintomática (estructural)	30 (32,26%)
Criptogénica	42 (45,16%)
Tipo de crisis	
Parcial simple motora	13(13,97%)
Parcial simple no motora	11 (11,82%)
Parcial compleja	48 (51,61%)
Parcial secundariamente generalizada	47 (50,53%)
Ausencias	20 (21,50%)
Mioclónica	9 (9,67%)
Generalizada tónico-clónica	9 (9,67%)
Número de FAEs en el momento de la inclusión	
No tratamiento	1(1,08%)
Monoterapia	41 (44,09%)
Biterapia	35 (37,63%)
Politerapia (> 2 FAEs)	16 (17,20%)

n= 93	
Actividad de la epilepsia	
Epilepsia no activa	15 (16,13%)
Epilepsia activa	78 (83,87%)
*crisis en el último año	48 (61,54%)
*crisis en los últimos 2 a 5 años	30 (38,46%)

Nota: Los valores están representados como número (%) o media (desviación estándard DE). FAEs: fármacos antiepilépticos

Figura 19. Actividad de la epilepsia en el grupo de pacientes con epilepsia. Epilepsia activa= crisis en los últimos 5 años

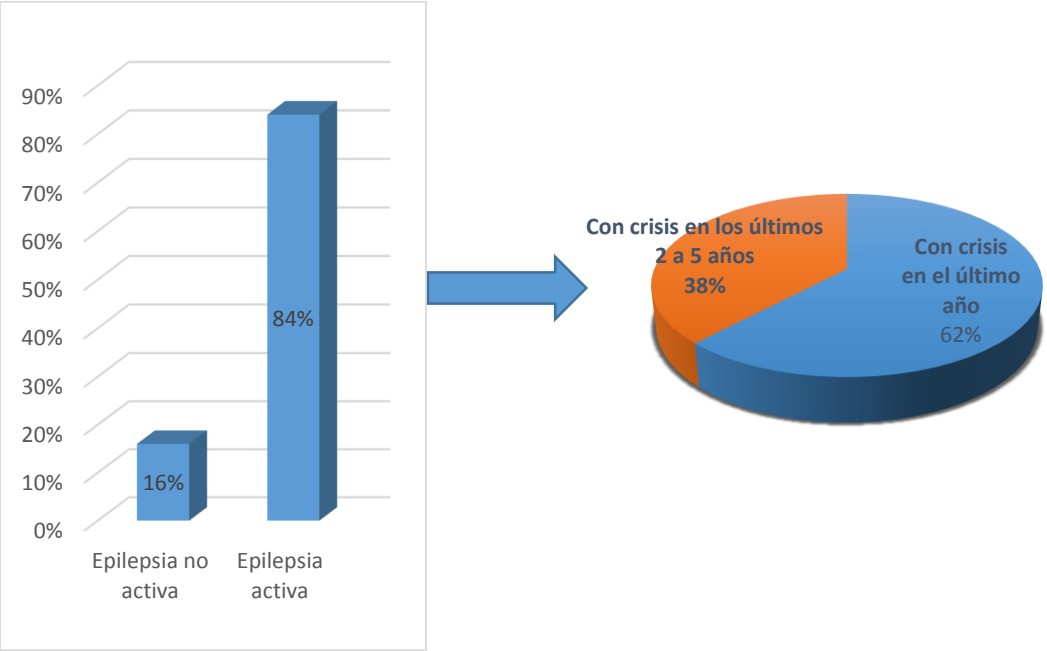
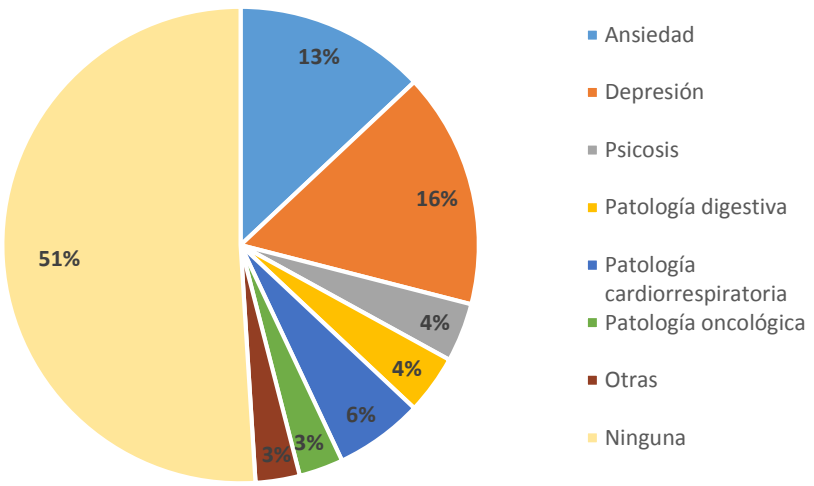


Figura 20. Comorbilidad en el grupo de pacientes con epilepsia *F*



1.2 Análisis de las respuestas a las preguntas

De las 107 personas del grupo con epilepsia, 88 (94,62%) respondieron "si" o "es posible" a la pregunta 2 "[Además del ataque o convulsión causada por fiebre alta cuando usted era un niño] ª ¿Alguna vez ha tenido, o alguien le ha dicho que haya padecido epilepsia?", frente al 0 % de los pacientes del grupo sin epilepsia. De las 115 personas que no respondieron "si" o es posible a la pregunta número dos, 5 tenían epilepsia (4,35%).

En la tabla 13 se muestran los resultados de los sujetos que respondieron "si" o "es posible" a preguntas específicas.

Tabla 13. Sujetos que respondieron "si" o "es posible" a preguntas específicas

N= 200	**Con epilepsia (n= 93, 46,5%)**	**Sin epilepsia (n= 107, 53,5%)**
***1**.Crisis febriles*	15 (16,13%)	4 (3,74%)
***2**.Epilepsia*	88 (94,62%)	0 (0%)

N= 200	**Con epilepsia (n= 93, 46,5%)**	**Sin epilepsia (n= 107, 53,5%)**
3.A *Crisis epiléptica / convulsión / ataque / ausencia (si "no" a 1)*	4 (4,3%)	6 (5,6%)
3.B – 3.G *≥ 1**	4 (4,3%)	26 (24,3%)
3.B *Movimientos incontrolados del cuerpo*	2 (2,15%)	8 (7,48%)
3.C *Cambio en estado mental/nivel de conciencia*	2 (2,15%)	3 (2,8%)
3.D *Soñar despierto/mirada perdida*	0 (0%)	7 (6,5%)
3.E *Reacciones a la luz*	0 (0%)	2 (1,87%)
3.F *Torpeza/sacudidas incontroladas tras despertar*	0 (0%)	4 (3,74%)
3.G *Sensaciones visuales / auditivas / olorosas / sensitivas / pensamientos breves extraños*	0 (0%)	7 (6,5%)

*Nota: Respecto a las preguntas entre la 3.B y la 3.G (apartado 3.B-3.G ≥ 1), en el grupo de personas con epilepsia las respuestas fueron únicas, mientras que en el grupo de personas sin epilepsia, 5 personas contestaron "si" o "es posible" siguiendo las siguientes combinaciones: 3B+3D, 3B+EF, 3D+EF, 3C+3E y EF+3G.

1.3 Valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo obtenido para cada uno de los criterios de corrección del cuestionario propuestos

En la tabla 14 se muestran los valores de sensibilidad y especificidad, así como los valores de valor predictivo positivo y valor predictivo negativo calculados para cada uno de los criterios de corrección del cuestionario propuestos. La definición de estos criterios de corrección se detallan en el apartado 8.1 (Material y Métodos. Análisis estadístico). Los resultados del VPP calculados para cada uno de los valores de prevalencia pre-test previstos en la población según los resultados observados en la literatura (1, 2 y 3%) y para cada uno de los criterios de corrección se exponen también en la figura 21.

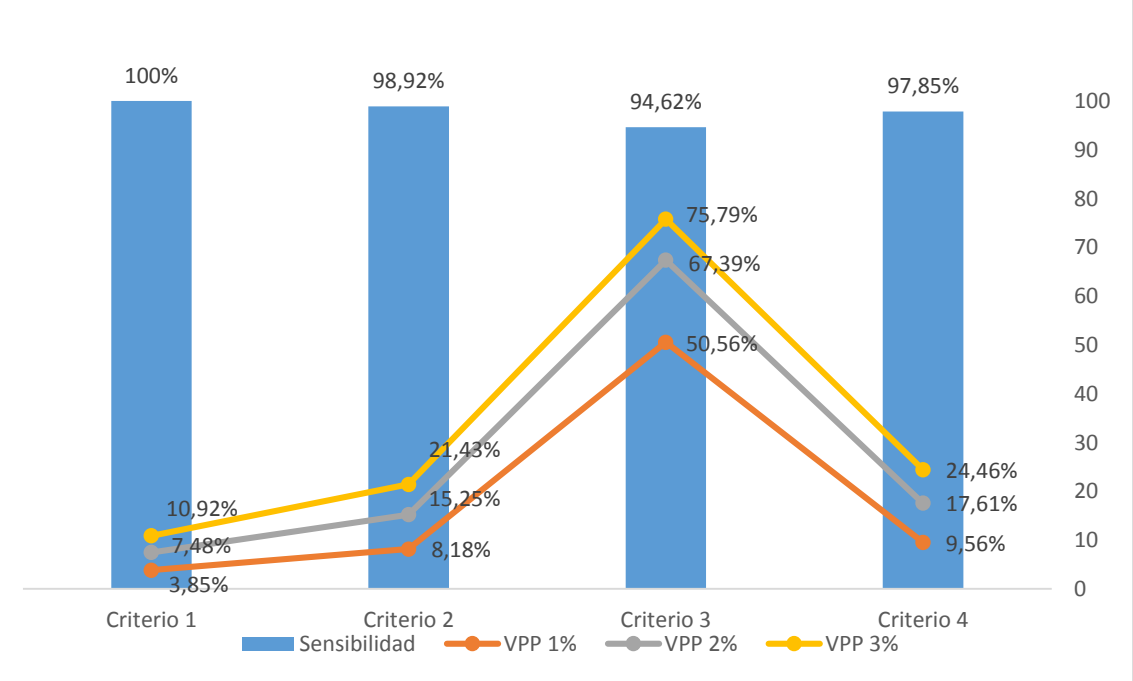
Se obtuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 74,77% para el criterio menos riguroso (criterio 1) y una sensibilidad del 94,62% y una especificidad del 99,07% para el criterio más estricto de corrección (criterio 3). Los criterios intermedios obtuvieron valores de sensibilidad del 98,92% y especificidad del 88,79% para el criterio 2, y una sensibilidad del 97,85% y una especificidad del 90,65% para el criterio 4.

Tabla 14. Valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para cada uno de los criterios de corrección del cuestionario propuestos

N= 200	**Criterio corrección 1**	**Criterio corrección 2**	**Criterio corrección 3**	**Criterio corrección 4**
Sensibilidad	100%	98,92%	94,62%	97,85%
Especificidad	74,77%	88,79%	99,07%	90,65%
VPP				
Prevalencia 1%	3,85%	8,18%	50,56%	9,56%
Prevalencia 2%	7,48%	15,25%	67,39%	17,61%
Prevalencia 3%	10,92%	21,43%	75,79%	24,46%
VPN	100%	98,96%	95,5%	97,98%

VPP= valor predictivo positivo, VPN= valor predictivo negativo

Figura 21. Sensibilidad y valor predictivo positivo para cada uno de los criterios de corrección del cuestionario propuestos y para los valores de prevalencia pre-test asumidos



VPP = valor predictivo positivo

2. FASE DE CRIBADO O FASE 1

2.1 Análisis de las variables demográficas de la población diana

Como punto de partida para nuestro estudio se seleccionaron sujetos con edad igual o superior a los 18 años, independientemente de su nacionalidad, ciudadanía o lengua. La población diana de 648.016 habitantes se distribuye según área geográfica e intervalos de edad como mostramos en la tabla 15. Respecto a la pirámide poblacional, la zona de Zaragoza está algo más envejecida que las otras dos zonas, constituyendo el grupo de edad con 60 o más años un 33,8% de la muestra de Zaragoza, mientras que en Almería y Sevilla representa un 21,8% y 21,1% respectivamente.

Del total de la muestra formada por 648.016 habitantes y según lo explicado previamente, se extrajo en cada una de las tres áreas geográficas seleccionadas una muestra aleatorizada de las BDU de 3.000 personas mayores de 18 años quedando 9.000 sujetos a disposición de la fase 1 . De estas bases de datos y en cada una de las tres áreas geográficas, se seleccionaron aleatoriamente 600 personas y para cada una de estas personas, se seleccionaron 4 candidatos alternativos.

Tabla 15. Distribución de la población total por grupos de edad y zona geográfica

	18-39 años	**40-59 años**	**>60 años**	**Total**
Almería	99.617 (15,37%)	81.403 (12,56%)	55.157 (8,51%)	236.177 (36,45%)
Zaragoza	57.042 (8,80%)	54.411 (8,40%)	56.925 (8,79%)	168.378 (25,98%)
Sevilla	92.063 (14,21%)	99.991 (15,43%)	51.407 (7,93%)	243.461 (37,57%)
Total	248.722 (38,38%)	235.805 (36,39%)	163.489 (25,23%)	648.016

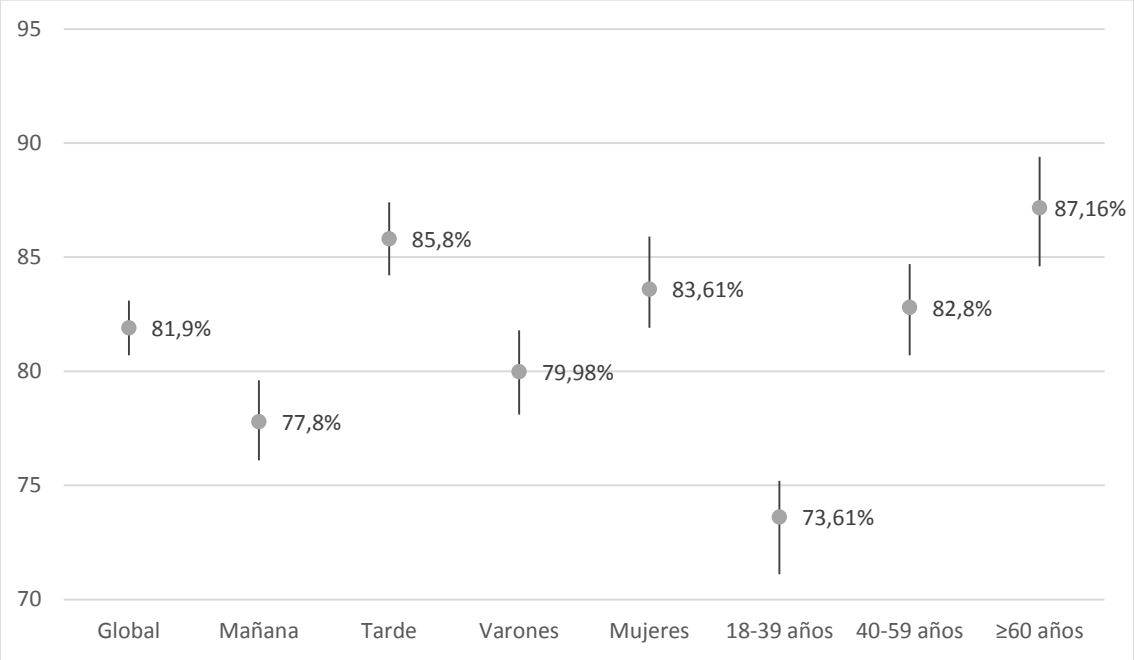
2.2 Respuesta a las llamadas telefónicas

Los datos se definieron tanto de forma global, como por área de investigación, por franja horaria de llamada (mañana o tarde), especifica por sexo, por intervalos de edad, y por intervalos de edad y especifica por sexo. Expresamos los resultados de las llamadas telefónicas a continuación, y también se muestran de forma gráfica en las figuras 22, 23 y 24.

- *Tasa de contestación de llamada (TCL)*. En la primera fase del estudio se realizaron 3.876 llamadas, de las cuales hubo respuesta en 3.175, mientras que en 701 no se pudo contactar, por lo que la TCL fue del 81,9% (IC 95%: 80,7-83,1).
    - Respecto al análisis por áreas de estudio, en Zaragoza la TCL fue 75,95% (1.729 llamadas y 416 sin respuesta) con IC 95% entre 73,9-77,9; en Almería 87,56% [IC 95% 85,4-89,4] (1.038 y 129) y en Sevilla 85,93% [IC 95% 83,8-87,9] (1.109 y 156), mostrando diferencias significativas respecto a una menor respuesta a la llamada en Zaragoza con respecto a las otras dos áreas.
    - Sobre el horario de llamada, la TCL en el turno de mañana fue 77,88% [IC 95% 76,1-79,6] (2.125 y 470), mientras que en el turno de tarde fue 85,80% [IC 95% 84,2-87,4] (1.751 y 231), por lo que parece más eficiente llamar en este último periodo de tiempo de forma significativa.
    - En relación al sexo, la TCL en los varones fue 79,98% [IC 95% 78,1-81,8] (1.834 y 367), y en las mujeres fue 83,61% [IC 95% 81,9-85,9] (2.038 y 334), con número mayor de contestaciones cuando se llama a las mujeres.
    - En relación a la edad, en el intervalo etario entre 18 y 39 años, la TCL fue 73,61% [IC 95% 71,1-75,2] (1.819 y 487) y el TCL especifico por sexo fue 67,42% [IC 95% 64,4-70,3] (964 y 314) en varones y 79,76% [IC 95% 84,3-88,9] (855 y 173) en mujeres. En el intervalo entre 40 y 59 años, la TCL fue 82,80% [IC 95% 80,7-84,7] (1.378 y 237) y la TCL especifico por sexo fue 81,45% [IC 95% 78,3-84,2] (658 y 122) en los varones y 84,02% [IC 95% 81,2-86,5] (720 y 115) en las mujeres. Por último, en la población llamada a partir de los 60 años, la TCL fue del 87,16% [IC 95% 84,6-89,4] (748 y 96), mientras que la TCL especifica por sexo fue 84,12% [IC 95% 79,7-87,8] (315 y 50) para varones y 89,37% [IC 95% 84,6-92,0] (433 y 46) en las mujeres. En consecuencia, la TCL es menor significativamente en el periodo etario entre 18 y 39 años comparado con el resto de intervalos y aunque aumenta la media entre el periodo de más de 60 años comparado con el margen entre 40 y 59 años, no lo hace de forma

significativa. En los tres periodos la TCL es mayor en las mujeres, pero solo lo es de forma significativa en el intervalo etario entre 18 y 39 años.

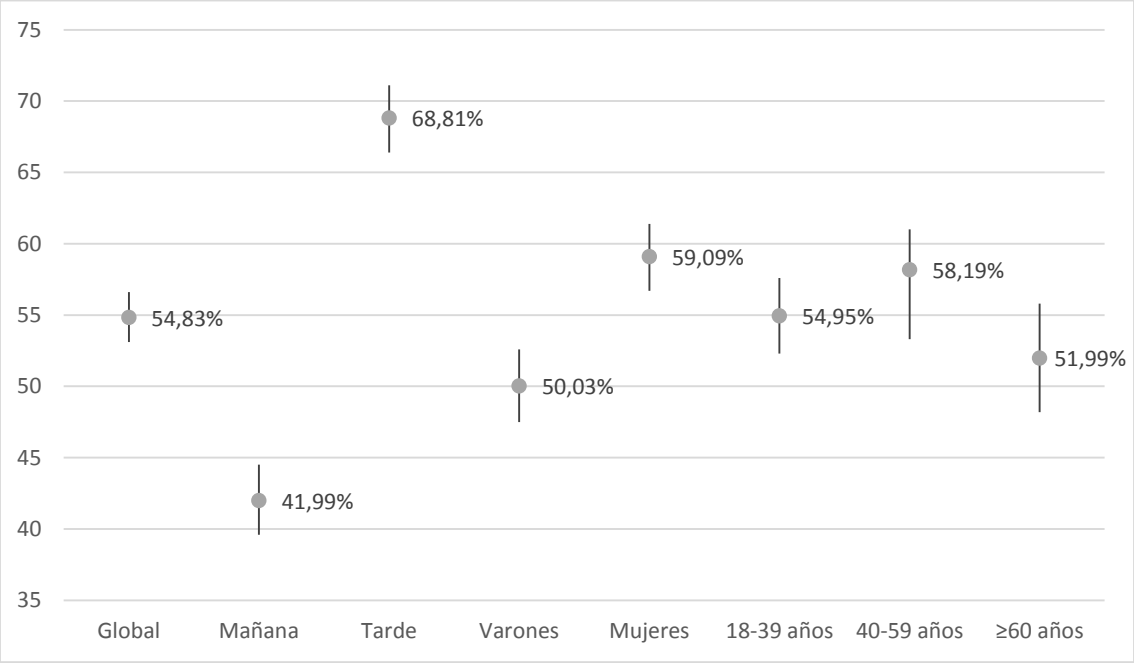
Figura 22. Tasa de contestación de llamadas (TCL) mostrada con sus intervalos de confianza al 95% en la población global encuestada, por horario de la llamada, por sexo y por grupos etarios



- *Tasa de respuesta (TR)*. De las 3.175 personas que contestaron a la llamada, 1.741 aceptaron participar mientras que 1.434 no lo hicieron, de forma que la TR fue 54,83%, con un intervalo de confianza del 95% entre 53,1-56,6.
    - En relación al área de estudio, en Zaragoza la TR fue 41,23% [IC 95% 38,3-43,6] (1.312 llamadas y 541 aceptaron), que es menor significativamente a la TR hallada en Almería 66,01% [IC 95% 62,9-69,0] (909 y 600) y en Sevilla, que fue 62,95% [IC 95% 59,8-66,0] (953 y 600).
    - En relación al horario de llamada, la TR del turno de mañana fue 41,99% [IC 95% 39,6-44,5] (1.655 y 695), mientras que la TR del turno de tarde fue 68,81% [IC 95% 66,4-71,1] (1.520 y 1.046), de forma que en las llamadas por la tarde hay de forma significativa una aceptación mayor a participar.

- En relación al sexo, la TR en los varones fue 50,03 % [IC 95% 47,5-52,6] (1.467 y 734) y significativamente menor a la TR en las mujeres que fue 59,09 % [IC 95% 56,7-61,4] (1.704 y 1007).
- En relación a la edad, en el intervalo etario entre 18 y 39 años, la TR fue 54,95 % [IC 95% 52,3-57,6] (1.332 y 732) y la TR especifica por sexo fue 50,61% [IC 95% 46,8-54,4] (650 y 329) en varones y 59,09% [IC 95% 55,4-62,7] (682 y 403) en mujeres. En el intervalo entre 40 y 59 años, la TR fue 58,19% [IC 95% 53,3-61,0] (1.141 y 664) y la TR especifica por sexo fue 49,09% [IC 95% 44,9-53,3] (536 y 263) en los varones y 66,28% [IC 95% 62,4-69,9] (605 y 401) en las mujeres. Por último, en la población llamada a partir de los 60 años, la TR fue del 51,99% [IC 95% 48,2-55,8] (652 y 339), mientras que la TR especifica por sexo fue 53,58% [IC 95% 47,6-59,5] (265 y 142) para varones y 50,90% [IC 95% 46,1-56,0] (387 y 197) para mujeres. No hubo diferencias significativas en cuanto a la aceptación a participar en el estudio entre los intervalos etarios, aunque disminuyera la media en el periodo de más de 60 años. En los periodos entre 18-39 años y 40-59 años la TR fue significativamente mayor en las mujeres frente a los varones, no habiendo diferencias en el intervalo etario de más de 60 años.

Figura 23. Tasa de respuesta (TR) mostrada con sus intervalos de confianza al 95% en la población global encuestada, por horario de la llamada, por sexo y por grupos etarios



- *Tasa de respuesta sobre el total de llamadas realizadas (TLT)*. La TLT fue de 44,91% con un IC 95% de 43,4-46,5; ya que hubo 1.741 personas que aceptaron participar sobre 3876 llamadas.
    - En relación al área de estudio, en Zaragoza la TLT fue 31,28% [IC 95% 29,1-33,5] (1.729 llamadas y 541 aceptaron), en Almería 57,80% [IC 95% 54,6-60,8] (1.038 y 600) y Sevilla fue 54,10% [IC 95% 51,2-57,0] (1.109 y 600), por lo que se demuestra de forma significativa que la TLT en el área de Zaragoza es menor que en las otras dos áreas. Aunque en el área de Almería, la tasa es mayor que en Sevilla, no hay diferencias significativas.
    - En relación al horario de llamada, la TLT del turno de mañana fue significativamente menor que la tarde ya que su tasa fue 32,70 % [IC 95% 30,7-34,7] (2.125 y 695), mientras que la TLT del turno de tarde fue 59,73% [IC 95% 57,4-62,0] (1.751 y 1.046).
    - En relación al sexo, la TLT en los varones fue 40,02% [IC 95% 37,8-42,3] (1.834 y 734) significativamente menor respecto a las mujeres, que fue 49,41% [IC 95% 47,2-51,6] (2.038 y 1.007).

- En relación a la edad, en el intervalo etario entre 18 y 39 años, la TLT fue 40,24% [IC 95% 38,0-42,5] (1.819 y 732) y el TLT especifica por sexo fue 34,10% [IC 95% 31,2-37,2] (964 y 329) en varones y 47,10% [IC 95% 43,8-50,0] (855 y 403). En el intervalo entre 40 y 59 años, la TLT fue 48,18% [IC 95% 45,6-50,8] (1378 y 664) y la TLT especifica por sexo fue 39,96% [IC 95% 36,3-43,8] (658 y 263) en los varones y 55,69% [IC 95% 52,0-59,3] (720 y 401) en las mujeres. Por último, en la población llamada a partir de los 60 años, la TLT fue del 45,32% [IC 95% 41,8-48,9] (748 y 339), mientras que la TLT especifica por sexo fue 45,07% [IC 95% 39,7-50,6] (315 y 142) para varones y 45,49% [IC 95% 40,9-50,2] (433 y 197) en las mujeres. En relación a la TLT, fue significativamente menor en el periodo etario entre 18 y 39 años comparado con el resto de intervalos y aunque aumenta la media entre el periodo de más de 60 años comparado con el margen entre 40 y 59 años, no lo hace de forma significativa. En los periodos entre 18 y 39 años y 40 y 60 años, la TLT fue significativamente mayor en las mujeres, no habiendo diferencias en el intervalo etario de más de 60 años.

Figura 24. Tasa de respuesta sobre el total de llamadas realizadas (TLT) mostrada con sus intervalos de confianza al 95% en la población global encuestada, por horario de la llamada, por sexo y por grupos etarios

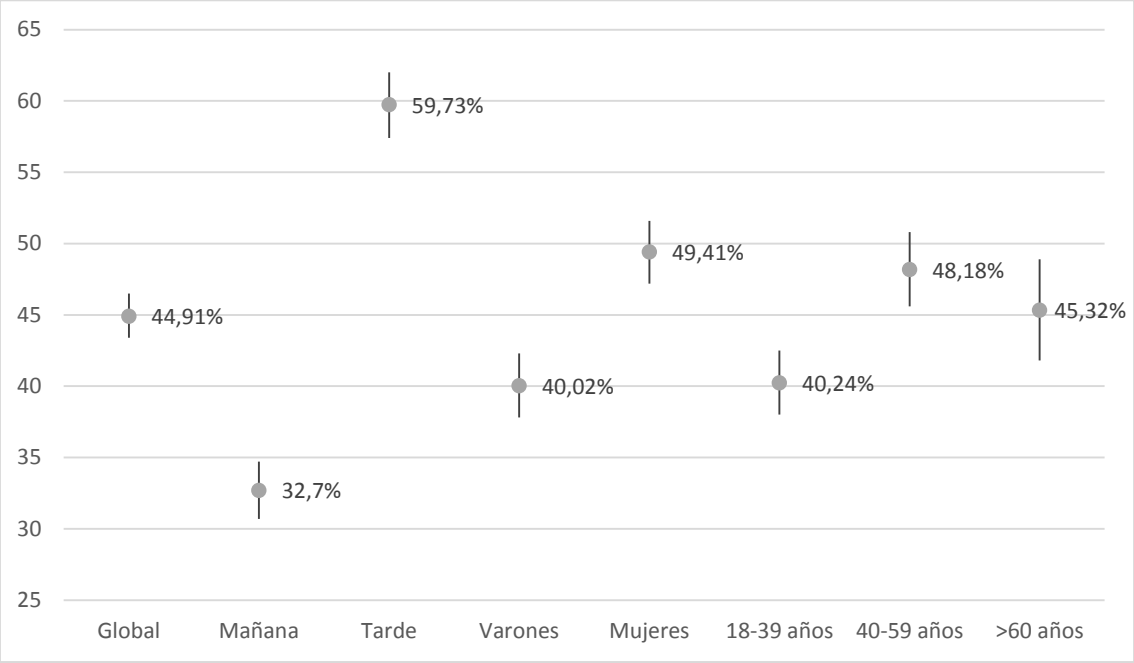
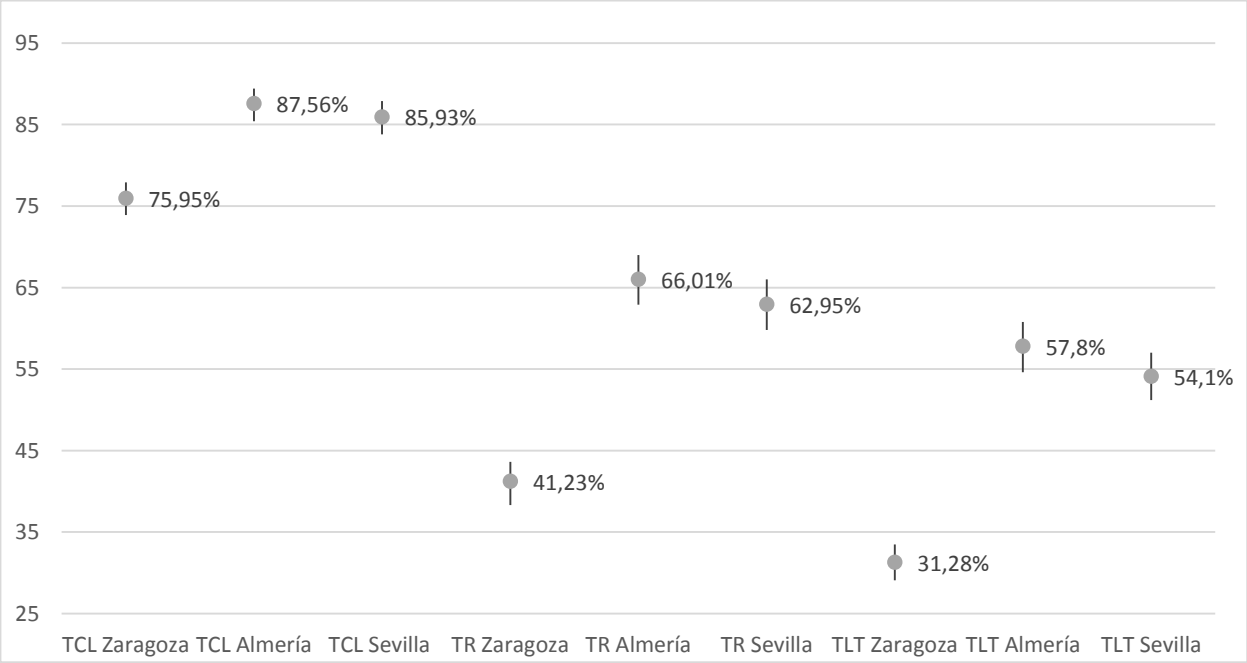


Figura 25. Tasa de contestación de llamadas (TCL), tasa de respuesta (TR) y tasa de respuesta sobre el total de llamadas realizadas (TLT) mostradas con sus intervalos de confianza al 95% por áreas de investigación



2.3 Encuestas válidas

2.3.1 Análisis de los datos demográficos

En las tres zonas geográficas se alcanzó el objetivo mínimo previsto para llegar al tamaño de muestra. Los datos demográficos de las 1.741 encuestas válidas distribuidos por grupo de edad, sexo y área geográfica se muestran en la tabla 16.

Del total de las encuestas válidas, un 42,22% (IC 95% 39,90-44,54) son varones y un 57,78% (IC 95% 55,96-60,10) mujeres. Distribuido por área geográfica, las encuestas válidas obtenidas en Almería y Sevilla comprenden un 34,46% (IC 95% 32,23-36,69) del total respectivamente en cada una de ellas, mientras que las obtenidas en Zaragoza suponen un 31,08% (IC 95% 28,91-33,25). Por grupos etarios, las entrevistas válidas se distribuyen de la siguiente manera: 42,10% (IC 95% 39,78-44,42) en el grupo comprendido entre los 18 y 39 años, 38,08% (IC 95% 35,8-40,36) en el grupo entre 40 y 59 años y 19,82% (IC 95% 17,95-21,69) en el grupo con edad igual o mayor a 60 años. Estos datos se presentan en las tablas 17 y 18.

Tabla 16. Distribución en valores absolutos de las encuestas válidas por sexo, grupo de edad y área geográfica

	ZARAGOZA		**ALMERIA**		**SEVILLA**		**TOTAL**
	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	
18-19 años	4	5	7	7	7	9	39
20-24 años	20	25	25	21	24	22	137
25-29 años	22	32	16	30	28	27	155
30-34 años	29	39	21	31	30	43	193
35-39 años	28	51	36	26	33	35	209
40-44 años	17	42	30	32	26	31	178
45-49 años	29	44	26	43	21	37	200
50-54 años	20	41	22	28	13	37	161
55-59 años	22	31	20	16	17	18	124
60-64 años	16	19	19	18	16	19	107
65-69 años	0	3	14	19	22	29	87
70-74 años	1	0	14	14	3	16	48
75-79 años	1	0	16	15	9	8	49
80-84 años	0	0	3	21	3	9	36

	ZARAGOZA		ALMERIA		SEVILLA		TOTAL
	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	
85-89 años	0	0	1	8	3	4	16
90-94 años	0	0	0	1	1	0	2
≥ 95 años	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	209	332	270	330	256	344	1741

Tabla 17. Distribución de las encuestas válidas por rango de edad, sexo y zona geográfica

	18-39 años	40-59 años	>60 años	Varón	Mujer	Total
Almería	220	217	163	270	330	600 (34,46%)
Zaragoza	255	246	40	209	332	541 (31,08%)
Sevilla	258	200	142	256	344	600 (34,46%)
Total	733	663	345	735	1006	1741

Tabla 18. Distribución de las encuestas validas por sexo y rango de edad

	Varón	Mujer	Total
18-39 años	330	403	733
40-59 años	263	400	663
≥ 60 años	142	203	345
Total	735	1006	1741

2.4 Encuestas positivas

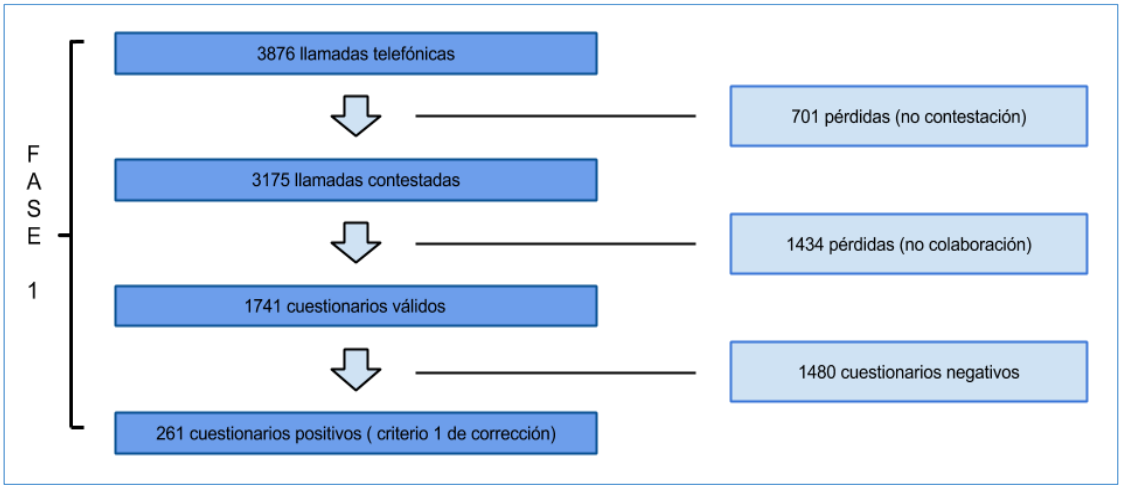
2.4.1 *Resultados de la corrección del cuestionario EPIBERIA*

Para la corrección de los cuestionarios se empleó el criterio de corrección 1 puesto que sería con el que no se perdería ningún caso. La corrección de las 1.741 encuestas válidas mediante el criterio 1 obtuvo resultado positivo en 261 encuestas y negativo en 1480. Geográficamente estas 261 encuestas positivas se distribuyen de la siguiente manera: 100 en Almería, 90 en Sevilla y 71 en Zaragoza.

La proporción global de positividad del cuestionario fue del 14,99% (261/1741) con un intervalo de confianza del 95% entre 13,31 y 16,67. La proporción de positividad fue homogénea entre las tres áreas geográficas con valores de 16,67% [IC 95% 13,69-

19,65] en Almería (100/600), 15% [IC 95% 12,14-17,86] en Sevilla (90/600) y 13,12% [IC 95% 10,28-15,96] en Zaragoza (71/541). La figura 26 muestra de forma esquemática el flujo de llamadas telefónicas, las pérdidas y los resultados tras analizar los cuestionarios, pasos correspondientes a la fase 1 del estudio EPIBERIA.

Figura 26. Gráfico que muestra el flujo de llamadas telefónicas, las pérdidas y el resultado tras analizar los cuestionarios (Fase 1 o fase de cribado)



2.4.2 Análisis de los datos demográficos de las encuestas positivas

Del total de las encuestas positivas, 36,78% son varones [IC 95% 31,14-42,86] y 63,22% [IC 95% 62,82-63,18] mujeres. Distribuido por área geográfica, las encuestas positivas obtenidas en Almería, Sevilla y Zaragoza comprenden un 38,32% [IC 95% 35,0-41,0], un 34,48% [IC 95% 32,05-37,95] y un 27,20% [IC 95% 24,25-29,75] respectivamente. Por grupos etarios, las entrevistas positivas se distribuyen de la siguiente manera: 45,21% [IC 95% 38,96-51,04] en el grupo comprendido entre los 18 y 39 años, 37,17% [IC 95% 31,14-42,86] en el grupo entre 40 y 59 años y 17,62% [IC 95% 13,34-22,66] en el grupo con edad igual o mayor a 60 años.

En las tablas 19, 20 y 21 se muestra la distribución por grupo de edad, sexo y área geográfica de los 261 sujetos que pasaron a la fase 2 o fase de confirmación.

Tabla 19. Distribución en valores absolutos de las encuestas positivas por sexo, grupo de edad y área geográfica

	ZARAGOZA		ALMERIA		SEVILLA		TOTAL
	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	
18-19 años	0	3	1	1	1	1	7
20-24 años	4	4	7	6	5	4	30
25-29 años	5	3	5	4	2	8	27
30-34 años	1	2	3	7	2	8	23
35-39 años	1	6	12	3	4	5	31
40-44 años	2	10	5	4	4	5	30
45-49 años	3	6	5	4	2	9	29
50-54 años	0	7	1	2	3	7	20
55-59 años	4	5	1	5	1	2	18
60-64 años	1	3	2	2	0	2	10
65-69 años	0	1	1	5	2	3	12
70-74 años	0	0	1	3	2	4	10
75-79 años	0	0	3	0	0	2	5
80-84 años	0	0	0	6	0	1	7
85-89 años	0	0	0	1	0	1	2
90-94 años	0	0	0	0	0	0	0
≥ 95 años	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	21	50	47	53	28	62	261

Tabla 20. Distribución de las encuestas positivas por rango de edad, sexo y zona geográfica

	18-39 años	40-59 años	>60 años	Varón	Mujer	Total
Almería	49	27	24	47	53	100 (38,32%)
Zaragoza	29	37	5	21	50	71 (27,20%)
Sevilla	40	33	17	28	62	90 (34,48%)
Total	118 (45,21%)	97 (37,17%)	46 (17,62%)	96 (36,78%)	165 (63,22%)	261

Tabla 21. Distribución de las encuestas positivas por sexo y rango de edad

	Varón	Mujer	Total
18-39 años	53	65	118 (45,21%)
40-59 años	31	66	97 (37,17%)
≥ 60 años	12	34	46 (17,62%)
Total	96 (36,78%)	165 (63,22%)	261

3. FASE DE CONFIRMACIÓN O FASE 2

Pasaron a la fase de confirmación 261 personas, de las cuales fueron evaluadas un total de 216 personas y 45 rechazaron participar. De las personas evaluadas, 154 acudieron a la entrevista presencial y 62 se prestaron a una anamnesis exhaustiva vía telefónica. Por tanto, esto supone que un 82,75% de las personas cuyo cuestionario de cribado fue positivo en la fase 1 aceptaron participar en la fase de confirmación. El porcentaje de pérdidas en esta fase fue del 17,25%.

3.1 Datos globales

3.1.1 Análisis de las características demográficas de las personas que participaron en la fase de confirmación

De las 216 personas que se prestaron a participar en la segunda fase del estudio, la mayor parte fueron mujeres (61,11%; [IC 95% 54,61-67,61]). Por zonas geográficas, un 43,05% [IC 95% 36,45-49,65] pertenecen a Almería, un 26,39% [IC 95% 20,51-32,27] a Zaragoza y un 30,56% [IC 95% 24,42-36,79] a Sevilla. Distribuidos por grupos etarios, un 43,06% [IC 95% 36,46-49,66] se encuentra entre los 18 y 39 años, un 38,42% [IC 95% 31,93-44,91] entre 40 y 59 años, y un 18,52% [IC 95% 13,34-23,70] tiene 60 o más años. Estos datos se muestran de forma detallada en las tablas 22, 23 y 24.

Tabla 22. Distribución en valores absolutos de las personas que participaron en la fase de confirmación por sexo, grupo de edad y área geográfica

	ZARAGOZA		**ALMERÍA**		**SEVILLA**		**TOTAL**
	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	
18-19 años	0	1	0	1	1	1	4
20-24 años	4	3	7	6	3	4	27
25-29 años	4	3	5	3	2	6	23
30-34 años	1	2	2	5	2	3	15
35-39 años	0	5	12	2	3	2	24
40-44 años	1	9	5	3	3	5	26
45-49 años	3	4	5	4	2	7	25
50-54 años	0	5	1	2	1	7	16
55-59 años	4	4	1	5	1	1	16
60-64 años	1	3	2	2	0	2	10

	ZARAGOZA		ALMERÍA		SEVILLA		TOTAL
	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	
65-69 años	0	0	1	5	2	3	11
70-74 años	0	0	1	3	1	3	8
75-79 años	0	0	3	0	0	1	4
80-84 años	0	0	0	6	0	0	6
85-89 años	0	0	0	1	0	0	1
90-94 años	0	0	0	0	0	0	0
≥ 95 años	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	18	39	45	48	21	45	216

Tabla 23. Distribución de las personas que acudieron a la fase de confirmación por grupos de edad, sexo y zona geográfica

	18-39 años	40-59 años	>60 años	Varón	Mujer	Total
Almería	43	26	24	45	48	93 (43,05%)
Zaragoza	23	30	4	18	39	57 (26,39%)
Sevilla	27	27	12	21	45	66 (30,56%)
Total	93 (43,06%)	83 (38,42%)	40 (18,52%)	84 (38,89%)	132 (61,11%)	216

Tabla 24. Distribución de las personas que acudieron a la fase de confirmación por sexo y grupos de edad

	Varón	Mujer	Total
18-39 años	46 (21,3%)	47 (21,76%)	93 (43,06%)
40-59 años	27 (12,5%)	56 (25,93%)	83 (38,42%)
≥ 60 años	11 (5,1%)	29 (13,43%)	40 (18,52%)
Total	84 (38,89%)	132 (61,11%)	216

3.1.2 Resultados de las entrevistas clínicas

216 personas fueron evaluadas en la Fase de confirmación, de las cuales 154 acudieron a la entrevista presencial y 62 se prestaron a una entrevista vía telefónica.

En todos los casos se revisaron las bases de datos de los centros sanitarios de las zonas respectivas en busca de antecedentes médicos de interés, previo consentimiento de los sujetos. La distribución por provincias de los participantes en esta fase fue la

siguiente: 95% en Almería (93/100), 80,28% en Zaragoza (57/71) y 73,33% en Sevilla (66/90).

De las 216 entrevistas realizadas, en 190 casos la conclusión final fue que el sujeto no padecía epilepsia, en 4 casos el diagnóstico se consideró equívoco y se solicitaron pruebas complementarias (EEG y RM cerebral), y 22 casos cumplían criterios de epilepsia según la ILAE. Una vez recibido el resultado de las pruebas complementarias, ninguno de los 4 sujetos se consideró que padecía epilepsia a juicio de los investigadores.

3.2 Fase 2a

Del total de 261 personas convocadas para acudir a la fase de confirmación, 154 aceptaron realizar una entrevista personal presencial con un neurólogo especializado en el diagnóstico de la epilepsia, lo que supone un porcentaje de respuesta del 59% [IC 95% 53-65]. Por áreas geográficas el porcentaje de respuesta en esta fase fue heterogéneo: 83% [IC 95% 75,5-90,5] en Almería (100 entrevistas positivas, 83 participaron), 59,15% [IC 95% 47,4-70,9] en Zaragoza (71 entrevistas positivas, 42 participan) y 32,22% [IC 95% 22,4-42,1] en Sevilla (90 entrevistas positivas, 29 participan).

3.2.1 Análisis de las características demográficas de las personas que participaron en la fase 2a

Un 61,04% son mujeres. La mayor parte de las personas residen en el área geográfica de Almería (53,90%; [IC 95% 46,03-61,77]), frente a un 27,27% [IC 95% 21,24-34,31] en el área de Zaragoza y un 18,83% [IC 95% 12,66-25,0] en el área de Sevilla. Respecto al rango de edad, el grupo mayoritario es el de edad comprendida entre 18 y 39 años (42,86%, [IC 95% 35,04-50,68]), seguido del grupo comprendido entre 40 y 59 años (36,36%, [IC 95% 28,76-43,96]) y posteriormente el grupo de edad igual o mayor de 60 años (20,78%, [IC 95% 14,37-27,19]). Estos datos se exponen con mayor detalle en las tablas 25, 26 y 27.

Tabla 25. Distribución en valores absolutos de las personas que acudieron a la fase de confirmación mediante entrevista personal presencial (fase 2a) por sexo, grupo de edad y área geográfica

	ZARAGOZA		ALMERÍA		SEVILLA		TOTAL
	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	
18-19 años	0	1	0	1	0	0	2
20-24 años	2	2	6	6	1	2	19
25-29 años	3	3	5	2	0	3	16
30-34 años	1	2	2	5	0	2	12
35-39 años	0	3	10	2	1	1	17
40-44 años	1	7	5	3	1	3	20
45-49 años	2	3	5	2	2	2	16
50-54 años	0	5	1	2	0	2	10
55-59 años	2	3	0	4	1	0	10
60-64 años	0	2	2	2	0	0	6
65-69 años	0	0	1	5	1	3	10
70-74 años	0	0	1	2	1	2	6
75-79 años	0	0	3	0	0	1	4
80-84 años	0	0	0	5	0	0	5
85-89 años	0	0	0	1	0	0	1
90-94 años	0	0	0	0	0	0	0
≥ 95 años	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	11	31	41	42	8	21	154

Tabla 26. Distribución de las personas que realizaron la fase de confirmación mediante entrevista personal presencial (fase 2a) por grupos de edad, sexo y zona geográfica

	18-39 años	40-59 años	>60 años	Varón	Mujer	Total
Almería	39	22	22	41	42	83 (53,90%)
Zaragoza	17	23	2	11	31	42 (27,27%)
Sevilla	10	11	8	8	21	29 (18,83%)
Total	66 (42,86%)	56 (36,36%)	32 (20,78%)	60 (38,96%)	94 (61,04%)	154

Tabla 27. Distribución de las personas que acudieron a la fase de confirmación mediante entrevista personal presencial (fase 2a) por sexo y grupo etario

	Varón	Mujer	Total
18-39 años	31 (20,13%)	35 (22,73%)	66 (42,86%)
40-59 años	20 (12,99%)	36 (23,38%)	56 (36,36%)
≥ 60 años	9 (5,84%)	23 (14,93%)	32 (20,78%)
Total	60 (38,96%)	94 (61,04%)	154

3.2.2 Resultados de las entrevistas clínicas

En todos los casos se revisaron las bases de datos buscando antecedentes médicos de interés y, en su caso, para confirmar el diagnóstico de epilepsia. De las 154 entrevistas médicas presenciales realizadas en esta fase, en 135 casos la conclusión final fue que no padecía epilepsia. En 4 casos el diagnóstico se consideró equívoco y se solicitaron pruebas complementarias para completar el diagnóstico (EEG y resonancia magnética craneal). Una vez realizadas y analizadas las pruebas solicitadas, en ninguno de los 4 casos posibles se consideró que padecían epilepsia a criterio de los investigadores. 19 casos cumplían criterios de epilepsia de la ILAE y fueron confirmados considerándose casos definitivos.

3.3 Fase 2b

Del total de 261 personas convocadas para acudir a la fase de confirmación, 107 personas no acudieron a realizar una entrevista presencial (fase 2a) y formaron parte de la fase 2b. De estos 107 sujetos, 62 aceptaron realizar una entrevista personal vía telefónica con un neurólogo especializado en el diagnóstico de la epilepsia, siendo el porcentaje de participación del 57,94% [IC 95% 48,4-67,5]. Analizado por áreas geográficas, en Almería participó un 58,82% [IC 95% 36-78,4] (17 encuestas positivas, 10 participan), un 51,72% [IC 95% 47,1-83,9] en Zaragoza (29 encuestas positivas, 15 participan) y un 60,66% [IC 95% 48-73,3] en Sevilla (61 encuestas positivas, 37 participan).

3.3.1 Análisis de las características demográficas de las personas que participaron la fase 2b

La mayoría fueron mujeres (61,29%). Casi un 60% residían en el área de Sevilla (59,68%; [IC 95% 47,47-71,89]), un 24,19% [IC 95% 13,53-34,85] en la de Zaragoza y un 16,13% [IC 95% 6,97-25,29] en la de Almería. Por rango de edad, un 43,55% [IC 95% 31,21-55,89] tienen una edad entre 18 y 39 años, un 43,55% [IC 95% 31,21-55,89] entre 40 y 59 años, y casi un 13% (12,9%; [IC 95% 4,56-21,24]) tienen más de 59 años. Los resultados se muestran en las tablas 28, 29 y 30.

Tabla 28. Distribución en valores absolutos de las personas que acudieron a la fase de confirmación mediante entrevista telefónica (fase 2b) por sexo, grupo de edad y área geográfica

	ZARAGOZA		ALMERÍA		SEVILLA		TOTAL
	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	
18-19 años	0	0	0	0	1	1	2
20-24 años	2	1	1	0	2	2	8
25-29 años	1	0	0	1	2	3	7
30-34 años	0	0	0	0	2	1	3
35-39 años	0	2	2	0	2	1	7
40-44 años	0	2	0	0	2	2	6
45-49 años	1	1	0	2	0	5	9
50-54 años	0	0	0	0	1	5	6
55-59 años	2	1	1	1	0	1	6
60-64 años	1	1	0	0	0	2	4
65-69 años	0	0	0	0	0	0	0
70-74 años	0	0	0	1	1	1	3
75-79 años	0	0	0	0	0	0	0
80-84 años	0	0	0	1	0	0	1
85-89 años	0	0	0	0	0	0	0
90-94 años	0	0	0	0	0	0	0
≥ 95 años	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	7	8	4	6	13	24	62

Tabla 29. Distribución de las personas que realizaron la fase de confirmación mediante entrevista telefónica (fase 2b) por grupos de edad, sexo y zona geográfica

	18-39 años	40-59 años	>60 años	Varón	Mujer	Total
Almería	4	4	2	4	6	10 (16,13%)
Zaragoza	6	7	2	7	8	15 (24,19%)
Sevilla	17	16	4	13	24	37 (59,68%)
Total	27 (43,55%)	27 (43,55%)	8 (12,9%)	24 (38,71%)	38 (61,29%)	62

Tabla 30. Distribución de las personas que acudieron a la fase de confirmación mediante entrevista telefónica (fase 2b) por sexo y rango de edad

	Varón	Mujer	Total
18-39 años	15 (24,2%)	12 (19,3%)	27 (43,55%)
40-59 años	7 (11,3%)	20 (32,3%)	27 (43,55%)
≥ 60 años	2 (3,2%)	6 (9,7%)	8 (12,90%)
Total	24 (38,71%)	38 (61,29%)	62

3.3.2 Resultados de las entrevistas clínicas telefónicas

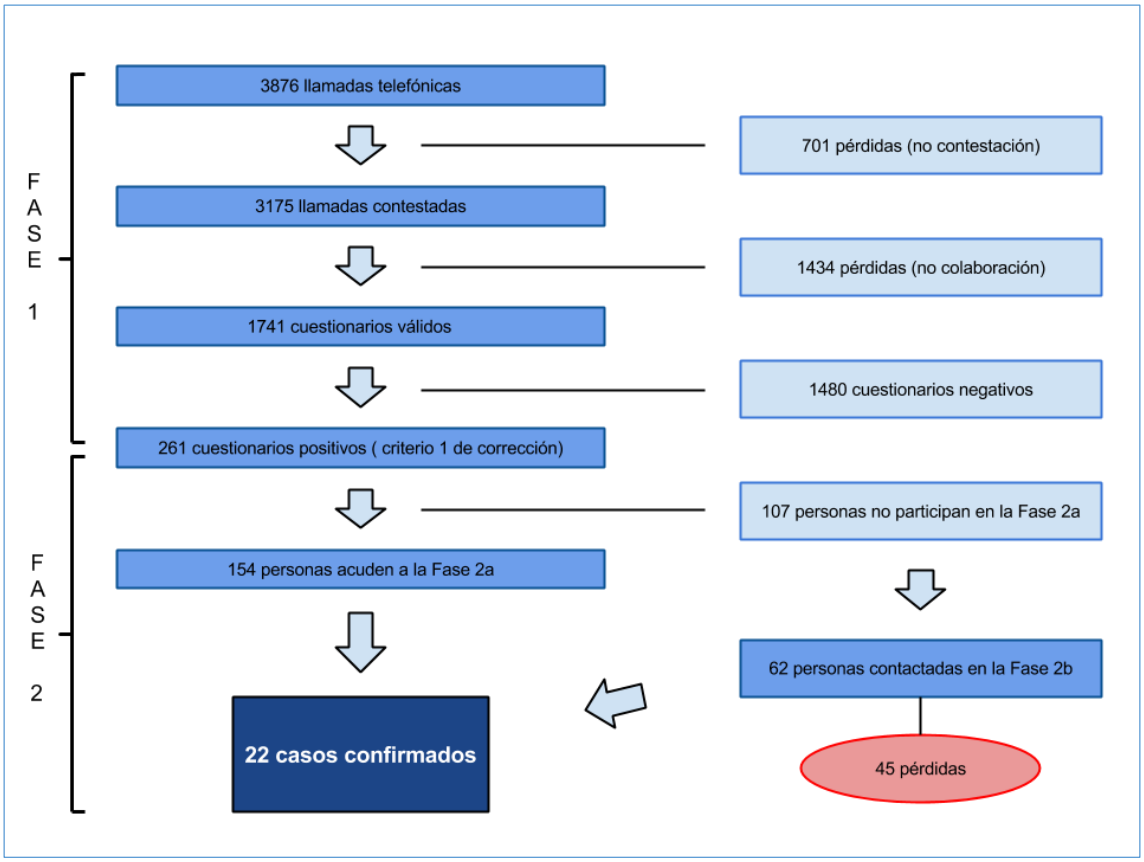
Del total de 62 entrevistas realizadas vía telefónica, el diagnóstico final fue que 59 personas no padecían epilepsia y 3 casos cumplían criterios de epilepsia según la ILAE y a criterio del investigador.

En síntesis, de las 216 entrevistas realizadas en la fase de confirmación tanto de forma presencial como vía telefónica, en 194 casos la conclusión final es que no padecían epilepsia y 22 casos fueron confirmados como casos definitivos según los criterios de epilepsia de la ILAE.

3.4 Flujo de personas en el estudio EPIBERIA

En la figura 27 hemos representado de forma esquemática el flujo de personas a lo largo del estudio EPIBERIA, desde el inicio de la fase 1 hasta el final de la fase 2.

Figura 27. Flujo de personas del estudio EPIBERIA



3.5 Cálculo de las razones de prevalencia

Teniendo en cuenta la muy baja negativa a colaborar en el estudio (2,58%), se consideró que la cohorte constituida por las 45 personas que no pudieron ser evaluadas en la fase de confirmación tenía características similares a los que sí acudieron y, por tanto, que la posibilidad de padecer epilepsia en este grupo sería similar a la del grupo que sí acudió. La razón de prevalencia fue estimada considerando que los resultados hubieran sido iguales en la población que no acudió a la fase de confirmación, pero había respondido positivamente al cuestionario de cribado.

La población de referencia elegida para la estandarización de las tasas fue la población europea separada por grupos de edad y sexo según los datos de la Organización Mundial de la Salud en su última versión correspondiente al año 2010 (World Population Prospects: The 2012 Revision. United Nations. Department of Economics and Social Affairs).

Los resultados obtenidos se describen a continuación y se muestran de forma esquemática en tablas.

Razón de prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida

- La razón de prevalencia cruda obtenida de epilepsia en España en personas mayores de 18 años es de 12,63 por 1000 habitantes con un intervalo de confianza del 95% comprendido entre 8,4 y 19,1.
- La razón de prevalencia cruda estimada de epilepsia en España en personas mayores de 18 años es de 15,27 por 1000 habitantes [IC 95% 10,5 y 22,2].
- La razón de prevalencia obtenida de epilepsia en España en mayores de 18 años estandarizada para la población europea por grupos etarios y sexo es de 12,30 por 1000 habitantes [IC 95% 7,5-21,0].
- La razón de prevalencia estimada de epilepsia en España en mayores de 18 años estandarizada para la población europea por grupos etarios y sexo es de 14,87 por 1000 habitantes [IC 95% 8,9-20,8].

Razón de prevalencia de epilepsia activa

La razón de prevalencia cruda obtenida de epilepsia activa en España en personas mayores de 18 años es 4,59 por 1000 habitantes [IC 95% 2,3-9,0].

- La razón de prevalencia cruda estimada de epilepsia activa en España en personas mayores de 18 años es de 5,55 por 1000 habitantes [IC 95% 3,0-10,13].
- La razón de prevalencia obtenida de epilepsia activa en España en personas mayores de 18 años estandarizada para la población europea por grupos etarios y sexo es de 4,80 por 1000 habitantes [IC 95% 1,97-12,25].
- La razón de prevalencia estimada de epilepsia activa en España en personas mayores de 18 años estandarizada para la población europea por grupos etarios y sexo es de 5,79 por 1000 habitantes [IC 95% 1,9-9,6].

Los datos descritos previamente se muestran en la tabla 31. En la figura 28 hemos realizado un gráfico comparando la prevalencia de epilepsia activa y no activa en España en personas mayores de 18 años. La suma de ambas tiene como resultado la prevalencia de la epilepsia a lo largo de la vida.

La razón de prevalencia cruda obtenida y estimada de epilepsia a lo largo de la vida para cada una de las tres áreas geográficas se muestra en la tabla 31. Los resultados muestran pequeñas diferencias entre las tres áreas geográficas pero sin significación estadística puesto que los intervalos se solapan. En la figura 29 representamos la prevalencia cruda estimada de epilepsia por área geográfica y el total nacional.

Tabla 31. Prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida y de epilepsia activa en España en personas mayores de 18 años y prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida por área geográfica

	Total de casos obtenidos (%)	**Prevalencia cruda por 1000 hab obtenida**	**Casos estimados en fase de confirmación**	**Prevalencia cruda por 1000 hab estimada**	**Prevalencia global ajustada a población europea por edad y sexo por 1000 hab obtenida**	**Prevalencia global ajustada a población europea por edad y sexo por 1000 hab estimada**
Área de Zaragoza	7	12,94 [IC 95% 6,3-26,5]	8,71	16,11 [IC 95% 8,4-30,6]	12,30 [IC 95% 7,5-21,0]	14,87 [IC 95% 8,9-20,8]
Área de Almería	7	11,66 [IC 95% 5,7-23,9]	7,52	12,54 [IC 95% 6,2-25]		

	Total de casos obtenidos (%)	Prevalencia cruda por 1000 hab obtenida	Casos estimados en fase de confirmación	Prevalencia cruda por 1000 hab estimada	Prevalencia global ajustada a población europea por edad y sexo por 1000 hab obtenida	Prevalencia global ajustada a población europea por edad y sexo por 1000 hab estimada
Área de Sevilla	8	13,33 [IC 95% 6,8-26,1]	10,90	18,18 [IC 95% 10,1-32,3]		
Epilepsia a lo largo de la vida	22	12,63 [IC 95% 8,4-19,1]	26,58	15,27 [IC 95% 10,5-22,2]		
Epilepsia activa	8	4,59 [IC 95% 2,3-9]	9,66	5,55 [IC 95% 3,00-10,13]	4,80 [IC 95% 1,97-12,25]	5,79 [IC 95% 1,9-9,6]

Hab= habitantes, IC= intervalo de confianza

Figura 28. Prevalencia de epilepsia activa y epilepsia no activa en España en personas mayores de 18 años por 1000 habitantes

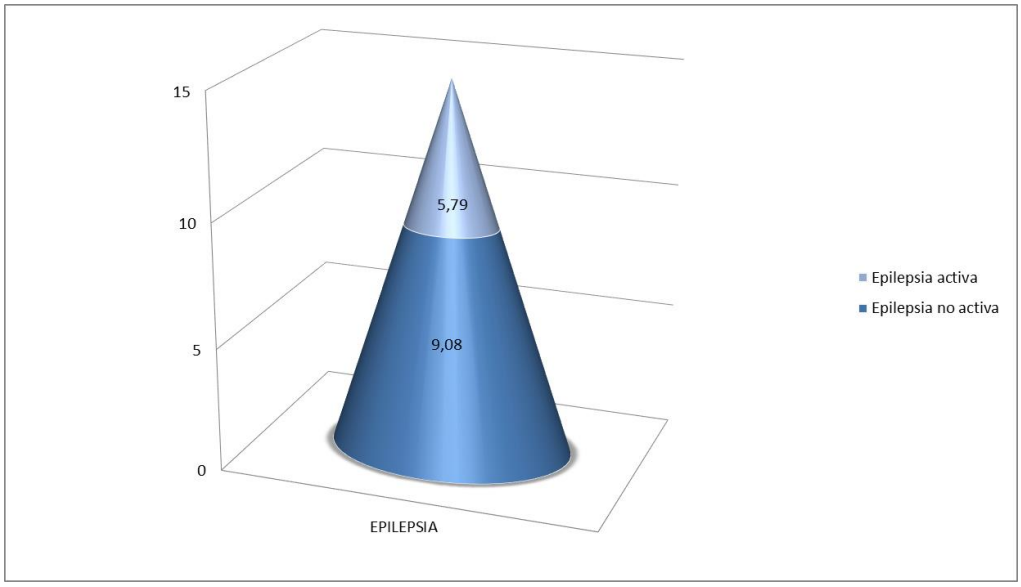
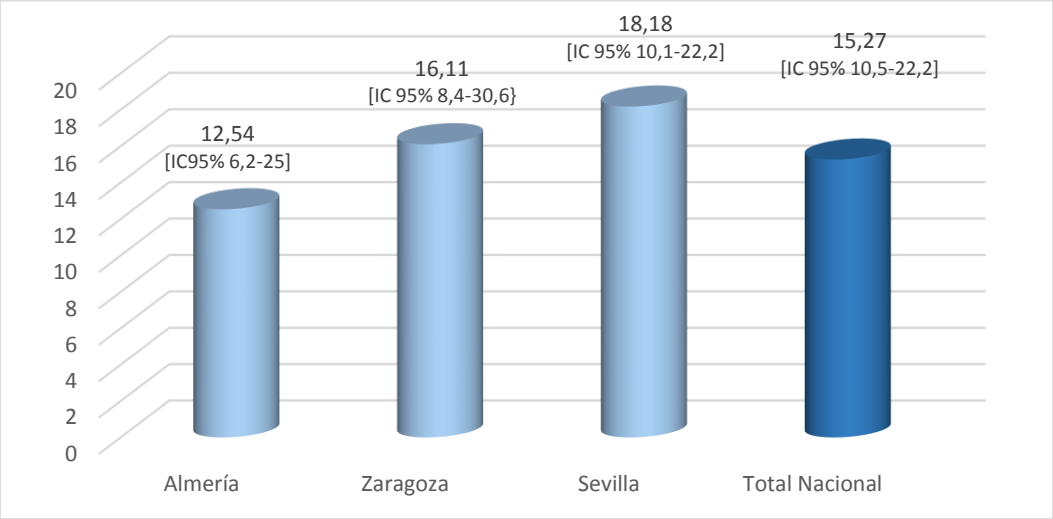


Figura 29. Prevalencia cruda estimada de epilepsia a lo largo de la vida por 1000 habitantes representada por área geográfica y total nacional



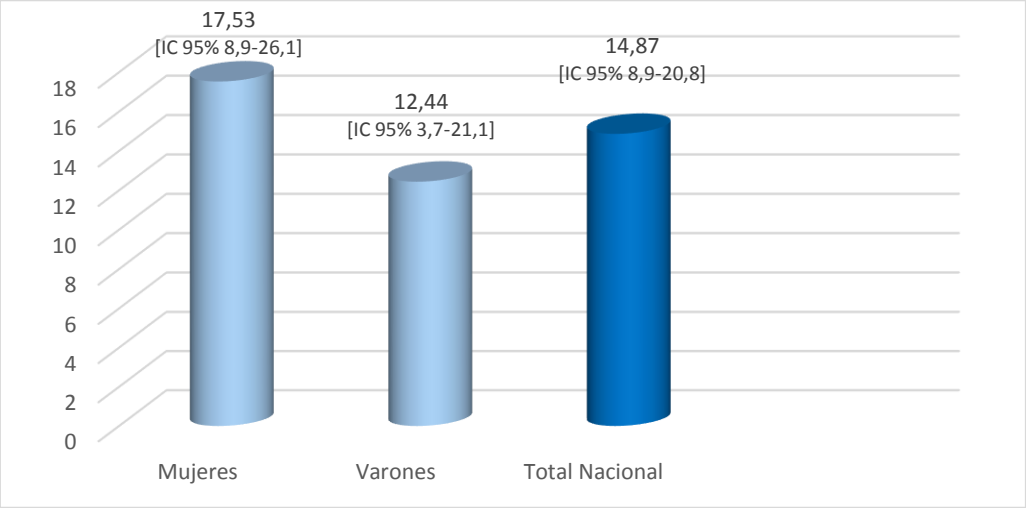
La tabla 32 muestra la prevalencia cruda y estandarizada para la población europea por grupos etarios y sexo calculada para población femenina y masculina. Nuestro estudio muestra una prevalencia mayor en el sexo femenino que en el masculino (ratio 1,4:1) sin que exista diferencia significativa ya que los intervalos se solapan. En la figura 30 representamos la prevalencia ajustada a población europea por edad y sexo estimada para población femenina y masculina y el total nacional.

Tabla 32. Razón de prevalencia cruda y estandarizada para la población europea por grupos etarios y sexo para población femenina y masculina (epilepsia a lo largo de la vida)

	Total de casos obtenidos	**Prevalencia cruda por 1000 hab obtenida**	**Casos estimados en fase de confirmación**	**Prevalencia ajustada a población europea por edad y sexo por 1000 hab obtenida**	**Prevalencia ajustada a población europea por edad y sexo por 1000 hab estimada**
Razón de prevalencia en mujeres	14	13,91 [IC 95% 8,3-23,2]	17,37	14,13 [IC 95% 7,4-26,5]	17,53 [IC 95% 8,9-26,1]
Razón de prevalencia en varones	8	10,87 [IC 95% 5,5-21,3]	9,14	10,27 [IC 95% 4,4-25,8]	12,44 [IC 95% 3,7-21,1]

Hab= habitantes, IC= intervalo de confianza

Figura 30. Prevalencia ajustada a la población europea por edad y sexo estimada para población femenina y masculina y el total nacional (por 1000 habitantes) (epilepsia a lo largo de la vida)



En la tabla 33 se muestra la prevalencia cruda y estandarizada por edad y sexo calculada por rangos de edad. Los resultados muestran una prevalencia ligeramente mayor en el grupo entre 18 y 39 años, pero no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de edad estudiados (18-39 años, 40-59 años y ≥ 60 años). En la figura 31 representamos la prevalencia estimada y ajustada por edad y sexo para los diferentes rangos de edad elegidos y el total nacional.

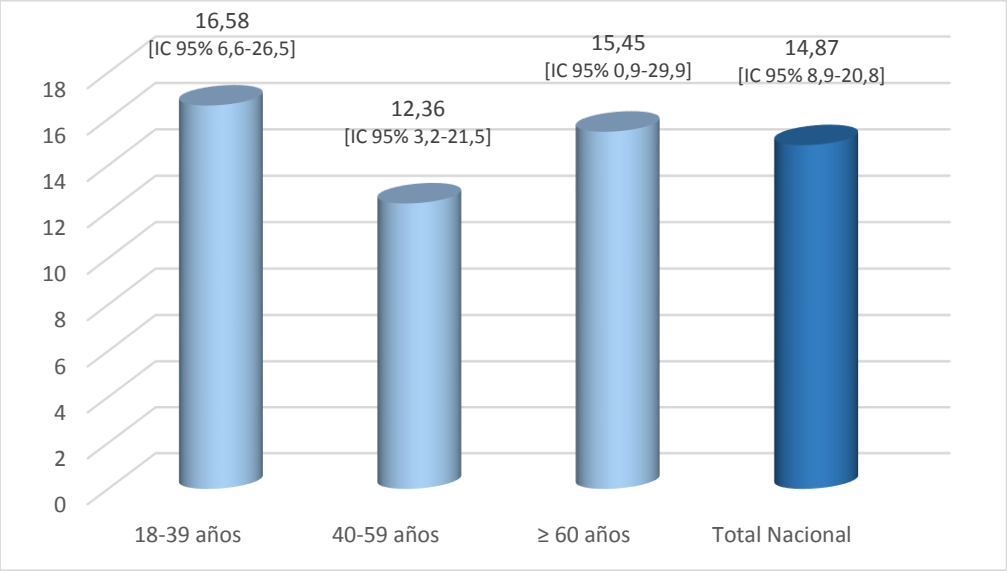
Tabla 33. Razón de prevalencia cruda y estandarizada para la población europea por grupos etarios y sexo para los diferentes rangos de edad establecidos (epilepsia a lo largo de la vida)

	Total de casos obtenidos	**Prevalencia cruda por 1000 hab obtenida**	**Casos estimados en fase de confirmación**	**Prevalencia ajustada a población europea por edad y sexo por 1000 hab obtenida**	**Prevalencia ajustada a población europea por edad y sexo por 1000 hab estimada**
Razón de prevalencia en grupo de 18 a 39 años	9	12,28 [IC 95% 6,5-23,3]	11,42	13,07 [IC 95% 5,8-27,4]	16,58 [IC 95% 6,6-26,5]
Razón de prevalencia en grupo de 40 a 59 años	8	12,06 [IC 95% 6,1-23,6]	9,34	10,58 [IC 95% 4,5-22,7]	12,36 [IC 95% 3,2-21,5]

	Total de casos obtenidos	Prevalencia cruda por 1000 hab obtenida	Casos estimados en fase de confirmación	Prevalencia ajustada a población europea por edad y sexo por 1000 hab obtenida	Prevalencia ajustada a población europea por edad y sexo por 1000 hab estimada
Razón de prevalencia en grupo de 60 años o más	5	14,45 [IC 95% 6,2-33,5]	5,75	13,44 [IC 95% 4,2-40,4]	15,45 [IC 95% 0,9-29,9]

Hab= habitantes, IC= intervalo de confianza

Figura 31. Prevalencia estimada y ajustada para la población europea por grupos etarios y sexo para los diferentes rangos de edad escogidos y el total nacional (por 1000 habitantes) (epilepsia a lo largo de la vida)



3.6 Análisis de los casos definitivos

De los 22 pacientes, un 63,6% son mujeres y un 36,4% varones. La edad media de nuestros pacientes es de 44,13 años (DE 17,72) y la edad media de debut de la epilepsia es de 18,86 años (DE 16,45). Tan solo uno de los pacientes cumplía criterios de epilepsia farmacorresistente (paciente número 13), lo que representa un 4,5% de la muestra de personas con epilepsia y un 0,057% del total de entrevistas válidas obtenidas en la fase 1. No hubo ningún caso de diagnóstico de novo, todos los pacientes tenían un

diagnóstico previo de epilepsia. El porcentaje de pacientes con epilepsia activa de nuestra muestra es de 36,4% (8 pacientes).

En la tabla 34 se resumen las características demográficas y clínicas de los 22 casos definitivos de epilepsia confirmados al final del estudio.

Tabla 34. Características demográficas y clínicas de los 22 casos definitivos de epilepsia detectados en el estudio EPIBERIA

Nº	Edad (años)	Sexo	Debut (años)	Zona de diagnóstico	Tipo de crisis (ILAE)	Etiología	Comorbilidad	Epilepsia activa	Tratamiento con FAEs
1	82	M	40	Almería	CGTC	Idiopática	Cardiológica (marcapasos)	No	Desconoce
2	65	V	13	Almería	CP, CGTC	Criptogénica	Dislipemia	No	No toma
3	47	V	9	Almería	CP, CGTC	Sintomática (vascular)	Cardiopatía isquémica	No	No toma
4	26	V	1	Almería	CA	Idiopática	Cefalea	No	No toma
5	20	M	10	Almería	CP, CPSG	Sintomática (postraumática)	Vértigo Posicional Paroxístico	No	No toma
6	39	V	38	Almería	CGTC	Sintomática (vascular)	Encefalopatía vascular	Si	Desconoce
7	40	M	39	Almería	CGTC	Sintomática	Trastorno personalidad	Si	TPM
8	67	M	62	Sevilla	CP	Sintomática (MAV)	Patología vascular, artrosis	Si	LEV
9	77	M	0	Sevilla	CP, CPGS	Sintomática (connatal)	Retraso mental, cataratas bilaterales	No	No toma
10	34	M	10	Sevilla	CGTC	Idiopática	No	No	No toma
11	40	M	39	Sevilla	CPGS	Sintomática (MAV)	Anemia ferropénica	Si	CBZ
12	48	V	42	Sevilla	CP, CPGS	Sintomática (postraumática)	VIH+, Hepatitis C, TVP	Si	VPA

Nª	Edad (años)	Sexo	Debut (años)	Zona de diagnóstico	Tipo de crisis (ILAE)	Etiología	Comorbilidad	Epilepsia activa	Tratamiento con FAEs
13	25	V	0	Sevilla	CP, CPGS	Sintomática (connatal)	No aporta información	Si	Desconoce
14	53	M	10	Sevilla	CPGS	Criptogénica	Distimia depresiva	No	Sí, pero no recuerda
15	34	V	8	Sevilla	CTCG	Idiopática	No	No	VPA
16	53	M	9	Zaragoza	CP	Idiopática	No	No	No toma
17	43	M	20	Zaragoza	CP,CPGS	Criptogénica	Insuficiencia venosa	No	No toma
18	24	M	4	Zaragoza	CP,CPGS	Sintomática (postencefalitis)	No	Si	VPA
19	32	M	20	Zaragoza	CP,CPGS	Sintomática (EH izquierda)	No	Si	LTG
20	25	M	16	Zaragoza	CM, CGTC	Idiopática	No	No	LEV
21	48	M	32	Zaragoza	CM, CGTC	Idiopática	No	No	VPA
22	60	M	22	Zaragoza	CP	Desconocido	Distimia depresiva, migraña, hernia de hiato	No	No toma

M= mujer, V=varón, CGTC= crisis generalizada tónico-clónica, CP= crisis parcial, CPGS= crisis parcial con generalización secundaria, CA= crisis de ausencia, CM= crisis mioclónica, MAV= malformación arteriovenosa, EH= esclerosis de hipocampo, FAE= fármaco antiepiléptico, LEV= levetiracetam, VPA= valproico, LTG= lamotrigina, TPM= topiramato, CBZ= carbamacepina, TVP= trombosis venosa profunda. Se muestran sombreados los casos de epilepsia activa.

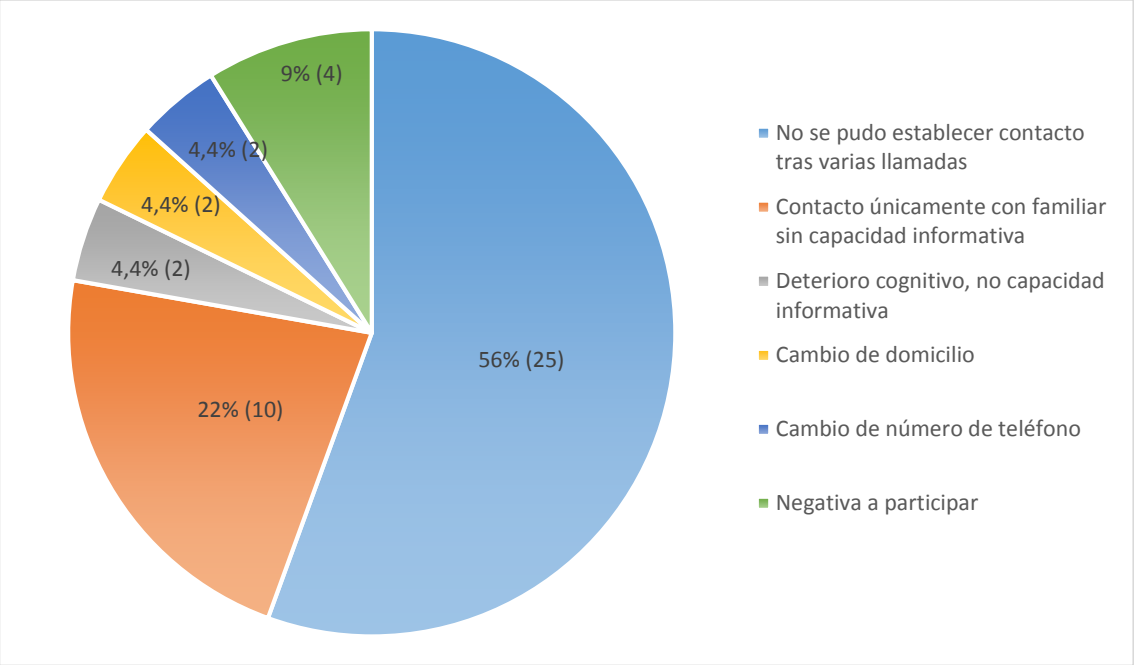
3.7 Análisis de las pérdidas

Del total de las 261 personas que pasaron la fase de cribado y fueron convocadas para la fase de confirmación, 45 personas no pudieron ser evaluadas (17,25%). Esto supone un porcentaje del 2,58% sobre las 1741 personas contactadas en la primera fase. Los motivos se reflejan en la figura 32. Tan sólo 4 personas se negaron a colaborar, lo que supone un porcentaje del 1,53% del total de las 261 personas seleccionadas en la

fase de cribado y del 0,23% de las 1741 personas que constituían la muestra inicial contactada en la fase de cribado.

En las tablas 35 y 36 se muestran las características demográficas de las pérdidas.

Figura 32. Razones para la no participación en la fase 2 del estudio EPIBERIA



Nota: Se muestran los valores en porcentajes y entre paréntesis el número de personas

Tabla 35. Distribución de las pérdidas por rango de edad, sexo y zona geográfica

	18-39 años	40-59 años	>60 años	Varón	Mujer	Total
Almería	6	1	0	2	5	7 (15,6%)
Zaragoza	6	7	1	3	11	14 (31,1%)
Sevilla	13	6	5	7	17	24 (53,3%)
Total	25 (55,6%)	14 (31,1%)	6 (13,3%)	12 (26,7%)	33 (73,3%)	45

Tabla 36. Distribución de las pérdidas por sexo y rango de edad

	Varón	Mujer	Total
18-39 años	7	18	25 (55,6%)
40-59 años	4	10	14 (31,1%)
≥ 60 años	1	5	6 (13,3%)
Total	12 (26,7%)	33 (73,3%)	45

3.8 Análisis de la participación en la segunda fase del estudio

Los datos se definieron tanto de forma global, como por área de investigación, especifica por sexo y por intervalos de edad. Expresamos los resultados a continuación, separados según la respuesta global, en la fase 2a y en la fase 2b.

3.8.1 Análisis global

En la segunda fase del estudio, del total de las 261 encuestas positivas, aceptaron participar 216 personas, lo que supone una tasa de participación (TP) de 82,76% [IC 95% 78,2-87,4].

- Por áreas geográficas, la TP fue heterogénea, variando entre un 93% [IC 95% 87,9-98,1] en Almería (100 encuestas positivas, 93 participan), 80,28% [IC 95% 70,8-89,8] en Zaragoza (71 encuestas positivas, 57 participan) y el más bajo, 73,33% [IC 95 64-86,7], en Sevilla (90 encuestas positivas, 66 participan). Estos resultados muestran diferencias significativas respecto a una menor participación en Sevilla con respecto a la zona de Almería. Las diferencias entre la respuesta en Almería-Zaragoza y Zaragoza-Sevilla no fueron estadísticamente significativas.
- Respecto al sexo, la TP específica por sexo fue de 80% [IC 95% 73,8-86,2] en las mujeres (165 encuestas positivas, 132 participan) y de 87,50% [IC 95% 80,8-94,2] en varones (96 encuestas positivas, 84 participan), mostrando una mayor tendencia a participar en esta fase en el grupo de los varones, pero sin diferencias estadísticamente significativas.
- En relación con la edad, en el intervalo de edad entre 18 y 39 años la TP fue de 78,8% [IC 95% 71,3-86,3] (118 encuestas positivas, 93 participan), mientras que en el grupo entre 40 y 59 años fue de 85,6% [IC 95% 78,5-92,7] (97 encuestas positivas, 83 participan) y de 86,96% [IC 95% 76,8-97,1] en el grupo con edad igual o superior a 60 años (46 encuestas positivas, 40 participan). No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la aceptación a participar en el estudio en los diferentes intervalos de edad, aunque el porcentaje fue menor en el grupo entre 18 y 39 años.

3.8.2 Fase 2a

Del total de 261 personas convocadas para acudir a la fase de confirmación, 154 aceptaron realizar una entrevista personal con un neurólogo especializado en el diagnóstico de la epilepsia, lo que supone un porcentaje de participación del 59% [IC 95% 53-65].

- Por áreas geográficas la tasa de participación (TP) en esta fase fue heterogénea: 83% [IC 95% 75,5-90,5] en Almería (100 encuestas positivas, 83 participan), 59,15% [IC 95% 47,4-70,9] en Zaragoza (71 encuestas positivas, 42 participan) y 32,22% [IC 95% 22,4-42,1] en Sevilla (90 encuestas positivas, 29 participan). La tasa de participación fue superior en Almería respecto a las otras dos zonas, y en Zaragoza mayor que en Sevilla, mostrando diferencias significativas. Sevilla fue por tanto la zona con menor tasa de respuesta de las tres zonas.
- Respecto al sexo, la TP específica por sexo fue de 56,97% [IC 95% 49,3-64,6] en las mujeres (165 encuestas, 94 participan) y de 62,5% [IC 95% 52,6-72,4] en los varones (96 encuestas, 60 participan). No hubo diferencias significativas aunque el porcentaje fue menor en las mujeres.
- En relación con la edad, en el intervalo de edad entre 18 y 39 años la TP fue de 55,9% [IC 95% 46,8-65] (118 encuestas positivas, 66 participan), en el grupo entre 40 y 59 años fue de 57,6% [IC 95% 47,7-66,7] (97 encuestas positivas, 56 participan) y de 69,57% [IC 95% 55,8-83,4] en el grupo con edad igual o superior a 60 años (46 encuestas positivas, 32 participan). El porcentaje de respuesta fue superior en el grupo de los mayores de 59 años, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos.

3.8.3 Fase 2b

Del total de 261 personas convocadas en la fase de confirmación, 107 personas no acudieron a realizar una entrevista presencial y formaron parte de la fase 2b. De estos 107 sujetos, 62 aceptaron realizar una entrevista personal vía telefónica con un neurólogo especializado en el diagnóstico de la epilepsia. La tasa de participación (TP) en esta fase fue del 57,94% [IC 95% 48,4-67,5] (107 encuestas positivas, 62 participan).

- Analizado por áreas geográficas, la TP en Almería fue del 58,8% [IC 95% 36-78,4] (17 encuestas positivas, 10 participan), un 51,72% en Zaragoza [IC 95% 47,1-83,9] (29 encuestas positivas, 15 participan) y un 60,66% en Sevilla [IC 95% 48-73,3] (61 encuestas positivas, 37 participan). El porcentaje de respuesta fue algo menor en Zaragoza, pero sin observarse diferencias significativas entre las tres zonas.
- Respecto al sexo, la TP específica por sexo fue de 53,52% [IC 95% 41,6-65,4] en las mujeres (71 encuestas positivas, 38 participan) y de 66,67% [IC 95% 50,5-82,8] en varones (36 encuestas positivas, 24 participan), siendo menor en las mujeres pero sin significación estadística.
- En relación a la edad, en el intervalo de edad entre 18 y 39 años la TP fue de 51,92% [IC 95% 37,9-66] (52 encuestas positivas, 27 participan), mientras que en el grupo entre 40 y 59 años fue de 65,85% [IC 95% 50,5-78,4] (41 encuestas positivas, 27 participan) y de 57,14% [IC 95% 13,2-72,5] en el grupo con edad igual o superior a 60 años (14 encuestas positivas, 8 no participan). No hay diferencias significativas, pero el porcentaje fue menor en el grupo más joven.

•

V. DISCUSIÓN

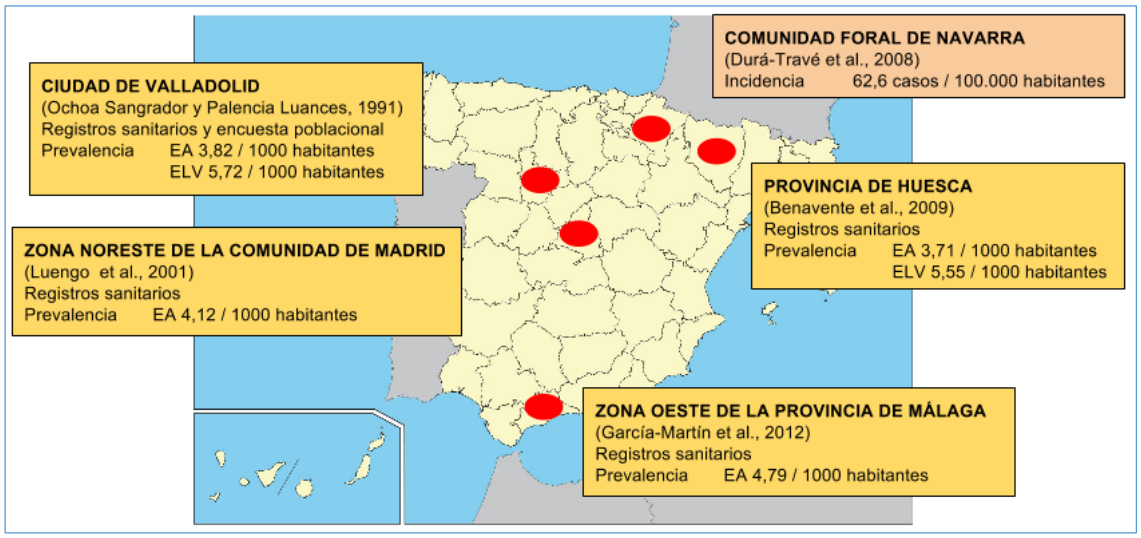
Con los datos obtenidos y tras ser analizados, presentamos la siguiente discusión:

1. Justificación del estudio

1.1 Razones socio-geográficas

Tal y como hemos revisado y argumentado a lo largo de la introducción, los datos acerca de la epidemiología de la epilepsia en los países de la cuenca mediterránea son, con excepción de Italia, escasos y en gran parte no extrapolables al total nacional. En concreto en España, tan sólo cuatro estudios de prevalencia (Benavente et al., 2009; García-Martín et al., 2012; Luengo et al., 2001; Ochoa Sangrador y Palencia Luances, 1991) y uno de incidencia (Durá-Travé et al., 2008) han sido publicados hasta la fecha, estando además todos ellos geográficamente limitados. En la figura 33 mostramos los resultados de estos estudios.

Figura 33. Estudios de prevalencia e incidencia de epilepsia en España



Nota: EA = epilepsia activa, ELV = epilepsia a lo largo de la vida

Existen además otros dos estudios anteriores a los mencionados que ofrecen resultados sobre la prevalencia de la epilepsia limitados a un grupo muy concreto como son los varones en edad de realizar el Servicio Militar (Ferrero Arias y Pilo Martin, 1991; García de León, 1986). Este último tipo de estudios, restrigidos a grupos seleccionados,

no sirve para obtener resultados extrapolables a nivel general puesto que se basan en el examen de grupos con características homogéneas que no representan a la población general. Por otra parte, las encuestas sobre la epilepsia en grupos profesionales seleccionados presentan el inconveniente de que algunos sujetos pueden ocultar conscientemente la enfermedad para evitar los prejuicios y marginación, o de forma inversa simular la enfermedad para eludir participar en determinadas actividades.

Esta carencia de datos acerca de la epidemiología de la epilepsia motiva que los resultados tengan que calcularse en base a índices procedentes de países muy diferentes al nuestro como son los países del norte de Europa o Estados Unidos, los cuales presentan características dispares tanto a nivel socio-cultural como sanitario, geográfico y económico.

Además, tenemos que tener en cuenta que los estudios epidemiológicos sobre la epilepsia son fundamentales para determinar el peso que supone en el sistema de salud, y con ello crear programas que incluyan su prevención, diagnóstico precoz, tratamiento e intervención psicosocial. Estos datos son importantes para proveer la asignación de recursos del sistema sanitario público que se destinan a la epilepsia.

Por otra parte, existen otras razones que justifican la realización de un estudio poblacional de prevalencia de la epilepsia en nuestro medio. Entre ellas se encuentra el hecho mostrado por Cavalli-Sforza y Piazza en sus trabajos clásicos de genética poblacional realizados en la era pre-DNA, en los que demuestran una heterogeneidad genética en los pueblos europeos, con gradiente norte-sur originado en el medio-este y que se dirige hacia el noroeste. Los autores argumentan esta diversidad en la composición genética europea en base a los flujos migratorios, tanto históricos como prehistóricos (Cavalli-Sforza y Piazza, 1993).

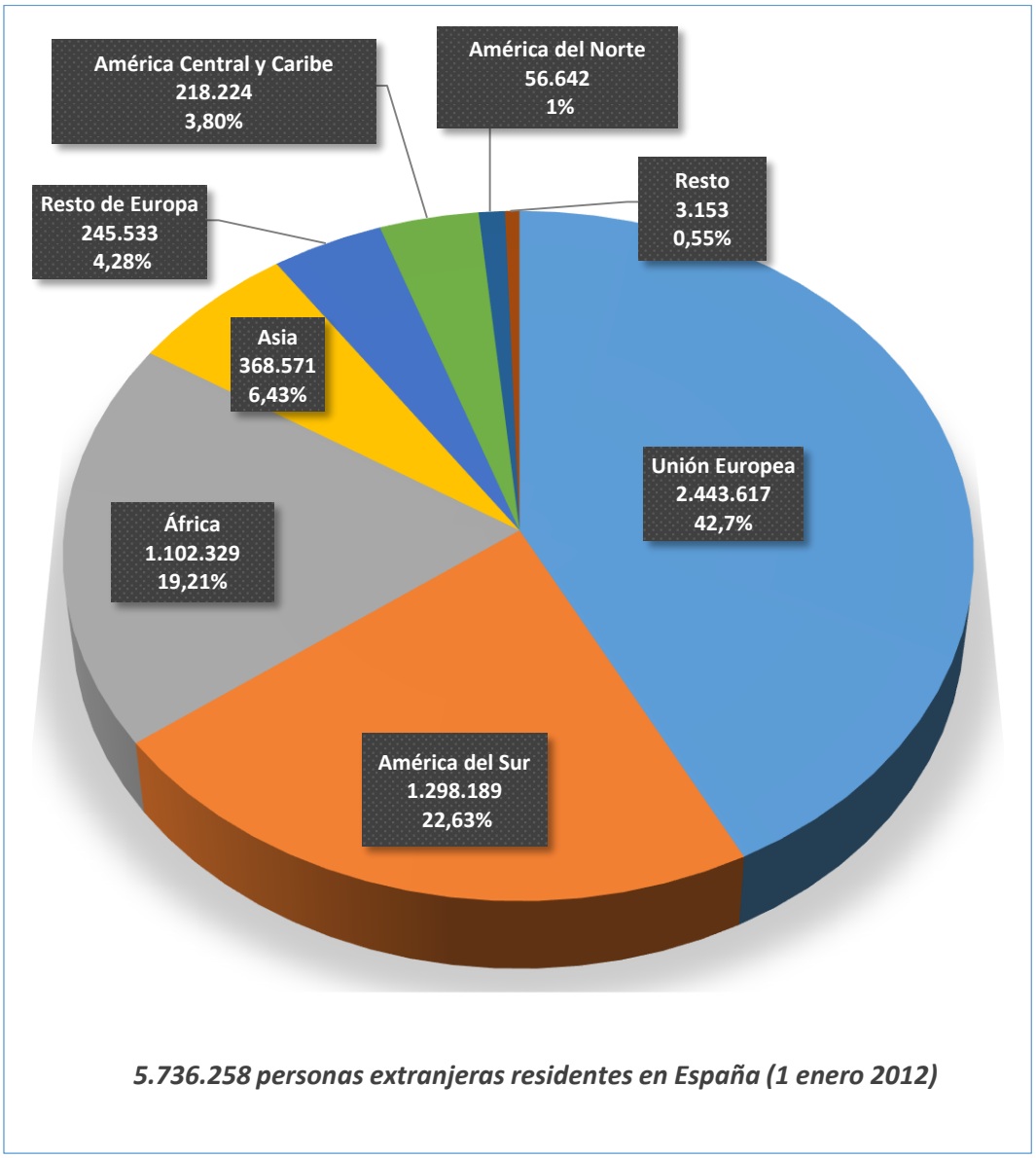
En el caso de España, los movimientos migratorios han tenido a través de los tiempos y especialmente en los últimos siglos un papel destacado en la evolución de la población y su distribución geográfica. Debido a su estratégica situación geográfica, ha sido a lo largo de la historia un lugar de partida, paso, encuentro y asentamiento para diferentes grupos humanos. Por la Península Ibérica han transitado múltiples civilizaciones entre las que destacan los pueblos celta, fenicio, griego, cartaginés,

romano, vándalo, suevo, alano, visigodo y árabe, cuyos legados genéticos han quedado entremezclados con los pueblos oriundos, contribuyendo en el marco de la heterogeneidad genética. A día de hoy desconocemos si los síndromes epilépticos con base genética son diferentes en función de la peculiaridad genética y étnica de sus habitantes

Otro motivo de peso que justifica nuestro estudio son precisamente los movimientos poblacionales y flujos migratorios que ha presentado Europa y especialmente nuestro país en los últimos años. Si nos centramos en las migraciones acontecidas en los últimos 20 años, se observa un aumento exponencial del número de inmigrantes extranjeros llegados a nuestras fronteras a partir de los años 90, que ha pasado de 9.650 en 1988 a 394.048 en el año 2001 y 457.650 en el año 2011, según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE). A fecha 1 de enero de 2012 y según los datos del INE, en España residían 5.736.258 personas nacidas fuera de esta, dato que representa más del 11% de la población total. Si retrocedemos hasta mediados de los 90, los emigrantes en España apenas superaban el millón constituyendo un 2,5% de la población total. Estos cambios poblacionales hacen plantearse si las cosas han cambiado desde el punto de vista epidemiológico en los últimos 20 años y si la población tanto europea como española ya no es la misma.

Además los países de origen de los inmigrantes han variado en los últimos años. Si hasta 1988 fue predominante el flujo de inmigrantes extranjeros procedentes de la Unión Europea, desde 1989 es superior el número de ciudadanos extracomunitarios, la mayoría de ellos procedentes de países de África, Asia y Sudamérica. En la figura 34 mostramos los países de procedencia de la población extranjera residente en España a fecha 1 de enero de 2012.

Figura 34. Países de procedencia de la población extranjera residente en España a fecha 1 de enero de 2012



Fuente: INE

Este punto merece ser enfatizado en la epidemiología de la epilepsia, puesto que los resultados de los trabajos epidemiológicos realizados en países africanos y sudamericanos arrojan cifras de prevalencia superiores a los obtenidos en países desarrollados. Las mayores tasas obtenidas en estos trabajos pueden enfocarse en base a varias razones, probablemente la más importante es la mayor tasa de infecciones del sistema nervioso central en estos países, favorecido por condiciones ambientales y de

Salud Pública. Otra razón y no menos importante es el diseño de los estudios epidemiológicos empleados, puesto que en su mayoría los trabajos realizados en los países en vías de desarrollo son estudios basados en encuestas poblacionales mientras que en los llevados a cabo en países desarrollados se basan en registros sanitarios, dada la infraestructura sanitaria de cada uno de ellos. Es por ello que consideramos fundamental el realizar un estudio epidemiológico de base poblacional que responda estas cuestiones acerca de la distribución de la epilepsia en nuestro país.

1.2 Razones ambientales

En los últimos 30 años estamos asistiendo a la aparición de enfermedades infecciosas emergentes con potencial epileptogénico cuya incidencia ha aumentado de forma exponencial en zonas no endémicas, principalmente en relación con los movimientos migratorios desde zonas endémicas (Del Brutto, 2012a; Del Brutto, 2012b; Fabiani y Bruschi, 2013). En nuestro medio destacan en este punto la neurocisticercosis y la malaria cerebral.

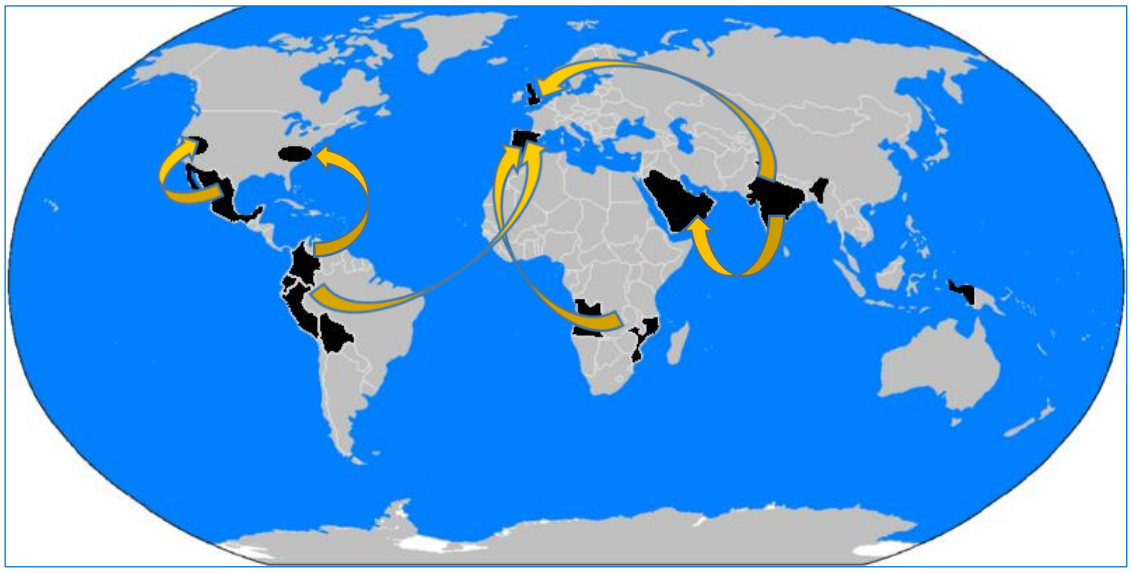
- Neurocisticercosis

La neurocisticercosis es la forma más frecuente de afectación del sistema nervioso central causada por un parásito y la principal causa de epilepsia secundaria en Sudamérica, Centroamérica, el este y sur de Asia y África sub-Sahariana (Fabiani y Bruschi, 2013; Medina et al., 2005). Respecto a la transmisión, es importante diferenciar entre teniasis y cisticercosis. Se transmite a través de la larva de la *Taenia solium*, siendo la teniasis una infección intestinal provocada por la tenia adulta transmitida al ser humado a través de la ingesta de carne de cerdo cruda o poco cocinada que contiene cisticercos. Los portadores humanos contaminan el medio ambiente al expulsar los huevos de tenia con las heces, y posteriormente el ser humano adquiere la cisticercosis a través de la ingesta de estos huevos.

Se trata de una zoonosis de distribición universal, endémica en países de bajo nivel socioeconómico y presente en países situados en América Latina, África sub-Sahariana y el sudeste asiático, incluyendo India, Indonesia, Nepal, China y Corea (Del Brutto,

2012a). En España, principalmente en algunas zonas del occidente, se consideró endémica hasta la década de los setenta situándose los casos en áreas rurales en su mayoría (García-Albea, 1989), para posteriormente y gracias al desarrollo sociosanitario disminuir su frecuencia, apareciendo en inmigrantes o viajeros que habían estado en zonas endémicas (Terraza et al., 2001). En los últimos años, la frecuencia de esta enfermedad está aumentando a nivel mundial en zonas no endémicas de forma alarmante, debido principalmente al flujo de inmigración desde zonas endémicas (Del Brutto, 2012b). Es este un punto de principal interés en los últimos años, puesto que se han documentado casos en nuestro medio no sólo en personas inmigrantes y viajeros a zonas endémicas sino también en autóctonos, lo que indica que el ciclo del parásito ha podido desarrollarse en nuestro ambiente.

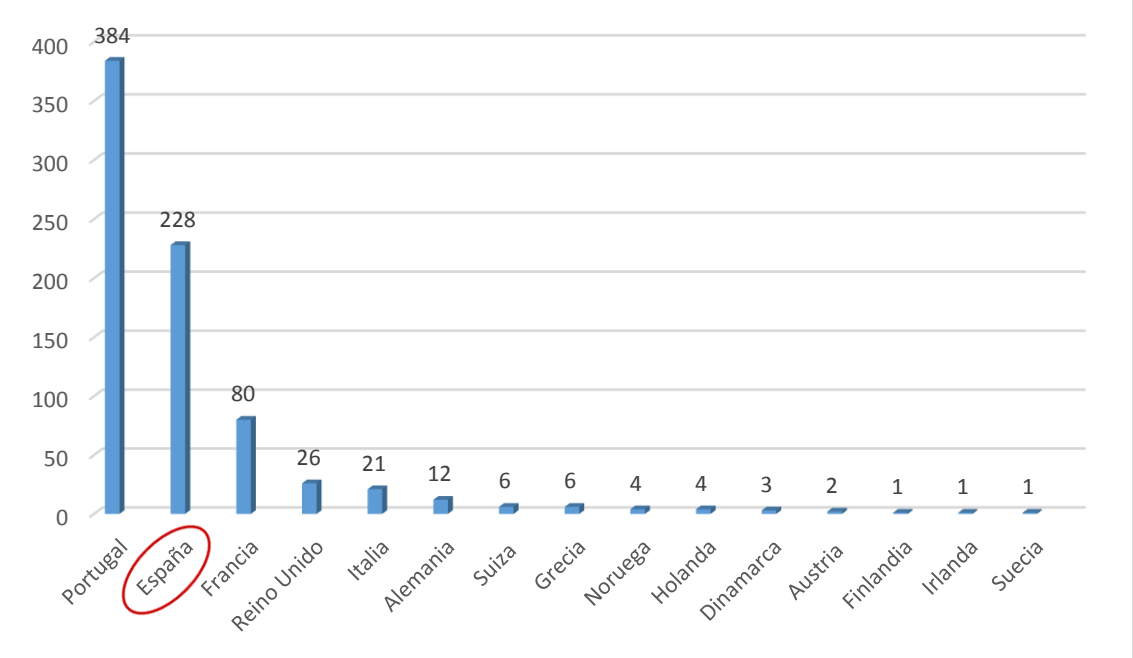
Figura 35. Esquema que muestra la relación entre la distribución mundial de la neurocisticercosis y los grandes movimientos de población desde zonas endémica a no endémicas (modificado de Del Brutto, 2012a)



Del Brutto publicó una revisión sistemática en el año 2012 en la que se valoraba la magnitud de la enfermedad en el oeste europeo a través de los casos publicados entre 1970 y 2011, encontrando un total de 779 pacientes diagnosticados, de los cuales tan sólo 28 habían sido valorados antes del año 1985. Un total de 228 pacientes fueron localizados en España y 384 en Portugal, siendo la península ibérica la zona con mayor

aflujo en esta parte de Europa. Destaca este autor que los casos diagnosticados en Portugal en su mayoría corresponden a los valorados entre los años 1988 y 1992 en un mismo centro, mientras que los diagnosticados en España estaban distribuidos a lo largo de toda la geografía y habían sido publicados en los últimos años. Los siguientes países en frecuencia fueron Francia, Reino Unido, Italia y Alemania, mientras que en el resto de países los casos fueron escasos. En la figura 36 reproducimos los casos recogidos distribuidos según la zona geográfica. En 371 de los pacientes se pudo valorar el estatus de ciudadanía, de los cuales un 53% de los casos eran inmigrantes, un 8% viajeros europeos y un 39% habitantes europeos que no habían viajado a zonas endémicas. Respecto a la zona de procedencia de los inmigrantes, en España en su mayoría fueron de Sudamérica y África, mientras que los inmigrantes provenientes de Asia y especialmente la India fueron diagnosticados en el Reino Unido (Del Brutto, 2012b).

Figura 36. Número de casos de neurocisticercosis diagnosticados entre los años 1970 y 2011 en los países situados en el oeste europeo (datos extraidos de Del Brutto, 2012b).



Además, en nuestro país, el perfil de paciente afecto de neurocisticercosis ha variado en las últimas décadas. Si bien en los años 70 los principales afectados vivían en zonas rurales, actualmente es más frecuente en inmigrantes jóvenes que provienen de

zonas endémicas y ciudadanos europeos que viven en zonas urbanas independientemente de si han viajado o no a zonas endémicas (Del Brutto, 2012b). Por otra parte surge la cuestión acerca de dónde han contraído los inmigrantes la infección, si en su país de procedencia o en Europa.

Un año después, Fabiani y Bruschi realizaron también una revisión sistemática de los casos de neurocisticercosis publicados en la literatura desde 1970 hasta ese momento en países europeos, destacando al igual que Del Brutto el aumento en la frecuencia en Europa, principalmente en la península ibérica (Fabiani y Bruschi, 2013).

Tenemos por tanto que empezar a considerar esta zoonosis como un problema de Salud Pública a nivel europeo y principalmente en España.

- Malaria

Otra patología infecciosa a destacar dada su frecuencia en Europa es la malaria. Es una enfermedad causada por protozoos del género *Plasmodium*, que se transmite por la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles sp.*, aunque también puede haber transmisión por vía parenteral. Una de sus principales manifestaciones clínicas es la epilepsia, siendo un síntoma muy frecuente en la malaria cerebral pero también aparece en la malaria no complicada (Carod-Artal, 2009). La mayoría de los casos y de las muertes se registran en el África subsahariana. No obstante, también se ven afectadas Asia, Latinoamérica y, en menor medida, Oriente Medio y algunas zonas de Europa (WHO, 2015). En Europa sigue constituyendo una enfermedad destacable, presente sobre todo a través de viajeros infectados que regresan de países endémicos. En España, actualmente el vector está ampliamente repartido por el país, debido a que las condiciones medioambientales son favorables para su desarrollo y permanencia. Según datos del Centro Nacional de Epidemiología, casi la totalidad de los casos proceden del exterior en personas que viajan a países endémicos. En el año 2010 se produjo un caso de paludismo introducido en un habitante en Aragón, y se ha documentado algún caso de transmisión nosocomial hospitalaria, pero estas situaciones son excepcionales. El número de casos de paludismo declarados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica se mantenía estable desde el año 2000 en 300-400 casos anuales, si bien

estos últimos años se observa un aumento, habiéndose documentado casi 500 casos en el año 2012 (Rodríguez Valín et al, 2012).

Por tanto, y si tenemos en cuenta que una de las principales manifiestaciones clínicas de estas patologías infecciosas importadas es la epilepsia, su emergencia hace plantearse si la epidemiología de la epilepsia ha variado en las últimas décadas.

Por otra parte, es también importante conocer los datos a través de un estudio de base poblacional actual, con el fin de poder comparar en un futuro y valorar los cambios en relación con los movimientos poblacionales y medidas de Salud Pública.

1.3 Comparación de los resultados del estudio EPIBERIA con otros estudios

Como apuntan varios autores y hemos podido comprobar a través de la revisión de los diferentes trabajos realizada en la introducción, los resultados de los estudios epidemiológicos sobre la epilepsia son heterogéneos y en ocasiones difícilmente comparables entre sí dada su variabilidad (Banerjee et al., 2009; Begui y Hesdorffer, 2014; Bell et al., 2014; Ngugi et al., 2010; Sander y Shorvon, 1987; Sander y Shorvon, 1996; Sander, 2003). Hasta la fecha se han realizado numerosos estudios epidemiológicos, pero la realidad es que todavía existen muchas controversias acerca de la verdadera frecuencia y distribución a lo largo de la geografía mundial de la epilepsia (Begui y Hesdorffer, 2014; Bell et al., 2014).

Las razones para estas diferencias han sido argumentadas en base a múltiples factores derivados principalmente de la metodología del estudio, la definición de caso y los factores de riesgo para la epilepsia (Bell et al., 2014; Begui y Hesdorffer, 2014), pero existen además otros factores influyentes.

- Gran parte de la diferencia de los resultados de estos estudios epidemiológicos puede reflejar no sólo limitaciones asociadas con la población seleccionada, definición de caso, criterios diagnósticos, herramientas de cribado o el método empleado (Bell y Sander, 2001; Begui y Hersdorffer, 2014; Bell et al., 2014; Sander y Shorvon, 1987; Sander y Shorvon, 1996), sino también relacionadas con factores

culturales, el desarrollo económico del país y las posibilidades de acceso al sistema sanitario (Jallon, 1997; Kaiboriboon et al., 2013).

- Así mismo, la prevalencia puede estar infraestimada en zonas en las que el estigma social de la epilepsia sea muy marcado y se tienda a esconder los síntomas y evitar consultar por ellos (Banerjee et al., 2009; Benamer y Grosset, 2009).
- No debemos olvidar en este punto la emergencia de patologías infecciosas como la neurocisticercosis que, unida a los flujos migratorios recientes desde zonas endémicas que han cambiado la composición de la población europea y española en los últimos años, hacen posible el hecho de que se haya favorecido el ciclo de reproducción de los parásitos en nuestro medio y estemos ante un crecimiento de la frecuencia de estas enfermedades en países occidentales (Del Brutto, 2012b; Fabiani y Bruschi, 2013; Sander y Shorvon, 1996)

Es por tanto otro de los motivos para realizar este estudio el llevar a cabo una revisión de la situación de los estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de la epilepsia y su comparación con nuestro trabajo, con el fin de conocer la distribución de la epilepsia y enmarcar la situación española en el ámbito mundial y europeo.

Con todas estas cuestiones surge el reto de emprender un estudio poblacional de prevalencia de la epilepsia en España que pueda dar respuesta a nuestros interrogantes y situarnos en el marco internacional.

2. Metodología

2.1 Diseño del estudio

Como se detalló en el apartado de material y métodos, EPIBERIA es un estudio epidemiológico sobre base poblacional representativa del total nacional, transversal, utilizando un censo independiente a partir de la Base de Datos del Usuario (BDU) con fecha de 1 de enero de 2012 en tres áreas de estudio localizadas en dos comunidades autónomas (Aragón y Andalucía), cuyo objetivo es conocer la prevalencia de la epilepsia en mayores de 18 años, utilizando como medida de frecuencia la prevalencia de período.

Para alcanzar el objetivo principal de nuestro estudio y con ello conocer la prevalencia de la epilepsia en España en personas mayores de 18 años, se escogió como diseño un estudio de base poblacional en dos fases.

La metodología utilizada para los estudios de prevalencia de la epilepsia se basa en dos modelos principalmente: en el uso de encuestas poblacionales y en la revisión retrospectiva de registros sanitarios. Hasta la fecha, la mayoría de los estudios realizados en Europa y en general en los países desarrollados se basan en el empleo de registros sanitarios, mientras que en los países en vías de desarrollo se utilizan principalmente los estudios a través de entrevistas poblacionales. La razón para elegir este tipo de diseño en países en vías de desarrollo se basa en la infraestructura sanitaria, los problemas para acceder a la sanidad y la falta de registro de los casos en muchas ocasiones. En nuestro caso no es este el motivo puesto que en España existe un buen acceso a la sanidad pública y registros sanitarios de los que poder extraer la información, no obstante debido a que no disponemos de bases de datos completas a nivel nacional ni regional, el trabajo sería muy laborioso y además podrían perderse los pacientes que estén siendo valorados a través de una medicina privada. Consideramos por tanto más adecuado un modelo basado en encuestas poblacionales, tanto por las ventajas y potencia estadística de este modelo, como por la dificultad para realizar un estudio a nivel poblacional basado en registros sanitarios. También estimamos importante realizar más estudios a lo largo de la geografía mundial sobre la frecuencia de la epilepsia con un diseño basado en encuestas poblacionales, como apuntan asimismo Bell y cols (Bell et al., 2014).

Como hemos destacado a lo largo del trabajo, los estudios sobre la prevalencia de la epilepsia en Europa y especialmente en la cuenca mediterránea, con la excepción de Italia, son escasos. Si nos centramos en estudios basados en encuestas poblacionales, la carencia es aun mayor. El único estudio llevado a cabo en Europa de características similares al nuestro es el trabajo realizado por el grupo de Rocca y que está limitado geográficamente a tres municipios de la isla de Sicilia (Rocca et al., 2001). Bajo nuestro punto de vista es este un estudio realizado en población homogénea por lo que los resultados difícilmente serán extrapolables a la población general.

Una limitación importante que hemos querido evitar a través de nuestro diseño es el estudio de poblaciones pequeñas o definidas a un área concreta, con cohortes

reducidas y no representativas de la población general, cuyos resultados posteriormente serán difícilmente comparables y extrapolables al resto de la población. Por tanto se escogió un diseño que abarcara una muestra representativa de la población española, dado que es muy difícil y costoso realizar un estudio a toda la población.

- **Modelo en dos fases**

Debido a la imposibilidad y al alto coste de analizar la prevalencia en la población total, en los estudios poblacionales se selecciona una muestra representativa de la misma. La muestra seleccionada será posteriormente valorada para confirmar o descartar si padece la enfermedad, obteniéndose así un grupo de enfermos y una cohorte libre de enfermedad. Este proceso se realiza normalmente para los estudios de prevalencia empleando dos fases: una primera de cribado y una segunda de confirmación. Este modelo es el más adecuado para el diseño de estudios descriptivos de posible baja prevalencia, puesto que va a permitir detectar todos los casos y evitar pérdidas si empleamos un cuestionario de cribado que no pase por alto ningún caso, cuyos resultados puedan ser confirmados en una segunda parte por personal cualificado. Es por tanto este diseño el que ofrece una mayor potencia estadística y a través del cual podremos obtener la información planteada.

Este tipo de modelo en dos pasos permite realizar estudios en enfermedades de baja prevalencia de manera más rápida, con una buena base poblacional, con menos costes y menos cuestiones éticas que si se analizara toda la población, permitiendo además minimizar el error estándar de la muestra (McName, 2003). Es además más eficiente que los estudios poblacionales de uno o tres pasos (McName, 2003; Ngugi et al., 2012).

Por todo ello, fue la estructura en dos pasos la escogida para nuestro estudio, con el fin de detectar la mayor cantidad posible de casos de manera fiable, minimizando costes y tiempo invertidos. Para la primera fase se empleó el cuestionario EPIBERIA, traducido y validado al castellano de la versión inglesa del cuestionario publicado por Ottman (Ottman et al., 2010). La segunda parte fue realizada por neurólogos especialistas en el campo de la epilepsia, que para nuestro trabajo fue fraccionada en dos subfases denominadas 2a y 2b. Se realizó una entrevista personal presencial (fase

2a), y para aquellos sujetos que no pudieran acudir a esta entrevista pero aceptaran participar en el estudio se llevó a cabo una entrevista telefónica (fase 2b). En la fase 2a, en la mayor parte de los casos existía información en los registros hospitalarios, por lo que el diagnóstico estaba validado. Por tanto y para evitar un sesgo en la definición entre las fases 2a y 2b, se prefirió una entrevista clínica por un neurólogo que comprobó la información clínica del paciente para poder definir el caso. El hecho de que los resultados de la fase 1 fueran confirmados en una segunda fase por neurólogos especialistas en el campo de la epilepsia aporta robustez a nuestros resultados.

Este modelo ha sido empleado previamente en otros países para el estudio de la prevalencia de la epilepsia. En Europa se ha utilizado en los trabajos realizados por Reggio y Rocca (Reggio et al., 1996; Rocca et al., 2001), ambos localizados en la isla de Sicilia y para los que se empleó el cuestionario validado por el grupo de Meneghini a través del SNES Project (Meneghini et al., 1992). En el año 2002 se realizó un estudio poblacional en la zona rural de Estambul considerada europea, pero tampoco podemos considerar este estudio como representativo de Europa puesto que está geográficamente limitado y la población es muy diferente a la europea (Onal et al., 2002). Asimismo se ha utilizado en otros continentes. Sirvan como ejemplo en América los estudios poblacionales llevados a cabo en la ciudad de Nueva York y en el condado de Copiah County (Mississippi) dirigidos a estudiar las diferencias raciales en la prevalencia de la epilepsia (Haerer et al., 1986; Kelvin et al., 2007). En el año 2007, se publicó un estudio similar al nuestro desarrollado en Junín, una ciudad de la provincia de Buenos Aires (Melcon et al., 2007), en cuya fase de cribado se empleó un cuestionario basado en el utilizado en el estudio de Copiah County referido previamente. Unos años antes se había publicado un estudio también similar realizado en una población en Brasil (Borges et al., 2004), para el que se empleó un cuestionario basado en el de Placencia (Placencia et al., 1992a).

En España, varios estudios poblacionales en otros campos de la neurología han sido diseñados también siguiendo una metodología en dos fases. Es este el caso de los estudios DEMINVALL (Tola-Arribas et al., 2013) y NEDICES (Bermejo-Pareja et al., 2008), dedicados a la demencia el primero y al ictus, trastornos del movimiento y demencia el segundo.

- **Cuestionario**

Para poder llevar a cabo un estudio en dos pasos es necesario partir de una herramienta de cribado válida para la población en estudio, que sea breve, fácil de administrar y relativamente barata. En nuestro caso no disponíamos de ningún test de cribado en castellano y que hubiera sido validado para la población española, por lo que se realizó una búsqueda y seleccionó el cuestionario de cribado de la epilepsia propuesto por el grupo de Ottman que además habia sido empleado en estudios epidemiológicos en Estados Unidos (Ottman et al., 2010). Posteriormente a esto, y previo al inicio de la primera fase del estudio EPIBERIA, se llevó a cabo la traducción y validación del cuestionario. Analizaremos este aspecto más adelante.

- **Sesgos**

Los sesgos más habituales en los estudios de campo son el sesgo de recuerdo y de selección. Cuando el diseño del estudio se basa en respuestas espontáneas como es el caso, se pueden perder pacientes con epilepsia en remisión que no quieran informar o no recuerden que la padecieron en el pasado, así como aquellas personas que escondan la enfermedad por razones de estigma social tanto percibido como experimentado (Begui y Hesdorffer, 2014; Nehra et al., 2014). No obstante, debido a que la epilepsia es una enfermedad crónica es poco probable que no recuerden haberla padecido o paderla en el momento actual. El estigma se limita al ser realizado el estudio a través de una sociedad médica y con datos confidenciales.

Por otra parte, en los estudios a través de revisión de registros sanitarios se pueden perder los pacientes que no estén tomando fármacos antiepilépticos en el momento del estudio y los que perdieron el seguimiento hace años pero también los que no han sabido reconocer los síntomas de la epilepsia y no consultaron por ello. Además, si nos basamos en los registros médicos, estos tienden a infraestimar la prevalencia de la enfermedad porque algunos pacientes pueden estar diagnosticados y codificados como la condición subyacente (por ejemplo ictus, tumor), tener diagnóstico erróneo (más frecuente síncope convulsivógeno, otros..) o no estar diagnosticados. En este tipo de estudios pueden existir también problemas de selección de caso si se emplea una terminología incorrecta que a posteriori no pueda ser revisada (“epilepsia”,

"convulsión", "crisis"). Es por ello que en todos estos supuestos mejoraremos las cifras de casos detectados a través de un estudio mediante encuestas poblacionales.

Los posibles sesgos de selección han sido reducidos a través del diseño desarrollado. El hecho de que los encuestadores de la primera fase siguieran un modelo apareado de llamada con una lista de los contactos alternativos ante la ausencia del titular, reduce al mínimo el riesgo de un sesgo de selección puesto que los encuestadores no pueden influir sobre el resultado y los sujetos contactados dependerán del modelo de aleatorización.

Por otro lado, para minimizar el sesgo de participación se programaron dentro del diseño del estudio campañas informativas a través del departamento de prensa de la Sociedad Española de Neurología, así como una introducción estandarizada y breve en las entrevistas de la fase 1 en la que se incluyera el respaldo de la sociedad médica (SEN, SAdE), y la realización de la fase 2 a través de médicos especialistas en epilepsia.

2.2 Definición de caso

La definición de caso incluye tanto el diagnóstico preciso de las crisis epilépticas como los criterios para definir la epilepsia en sí misma y la epilepsia activa. Es esta una patología eminentemente clínica y con síntomas complejos, que requiere de la pericia del médico para poder alcanzar un diagnóstico correcto (Bell et al., 2014; Sander y Shorvon 1987; Sander, 2003). A diferencia de otras enfermedades neurológicas, la mayoría de los pacientes con epilepsia no tienen signos físicos permanentes, y sólo pueden ser diagnosticados a través de una detallada historia clínica o la observación directa de las crisis (Sander, 2003). Además, según algunos autores, un 20-30% de los pacientes remitidos a la consulta de epilepsia por crisis intratables no tienen epilepsia (Lesser, 1996; Sander y Shorvon, 1987; Sander y Shorvon, 1996).

La correcta definición de caso es fundamental. Sirva como ejemplo el estudio realizado en 6000 pacientes en el sur de Inglaterra, publicado por Goodridge y Shorvon en 1983, en el que la prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida encontrada fue 20,3 por 1000 habitantes (incluyendo crisis únicas y recurrentes, epilepsia activa e inactiva,

con exclusión de crisis febriles), la de crisis recurrentes 17 por 1000 habitantes, y 5,3 por 1000 habitantes la de epilepsia activa (Goodridge y Shorvon, 1983).

Respecto a las definiciones, en la mayor parte de los trabajos se emplea el concepto de ***epilepsia*** propuesto por la ILAE en el año 1993, entendida como una condición caracterizada por la presencia de crisis epilépticas que se producen de forma recurrente (dos o más), no provocadas y separadas entre sí al menos 24 horas (Commission on Epidemiology and Prognosis of the ILAE, 1993). Como apuntan Sander y Shorvon, la inclusión de crisis aisladas, crisis febriles y crisis sintomáticas en los estudios epidemiológicos podría duplicar o triplicar las cifras de prevalencia e incidencia (Sander y Shorvon, 1987).

El concepto de ***epilepsia activa*** es más controvertido. Habitualmente se considera epilepsia activa aquella en la que el paciente ha presentado crisis en los últimos 5 años (Commission on Epidemiology and Prognosis of the ILAE, 1993), aunque algunos autores reducen el período de tiempo y tienen en cuenta aquella en la que hayan existido crisis en el último año (Ngugi et al., 2010; Olafsson y Hauser., 1999; Rocca et al., 2001), siendo este un criterio empleado en la mayoría de los países en vías de desarrollo.

Un tema confuso es el empleo de la toma de fármacos antiepilépticos como marcador de epilepsia activa aunque no hayan presentado crisis en los últimos 5 años (o en el último año según el estudio), dato empleado en múltiples trabajos (Cossu et al., 2012; Forsgren, 1992; García-Martin et al., 2012; Giuliani et al., 1992; Granieri et al., 1983; Hauser et al., 1991; Josipovic-Jelic et al., 2011; Keränen et al., 1989; Luengo et al., 2001; Maremmani et al., 1991; Ochoa Sangrador y Palencia Luances, 1991; Olafsson y Hauser, 1999; Picot et al., 2008; Syvertsen et al., 2015).

Un ejemplo que ilustra esta dificultad para comparar los resultados en relación con el concepto de epilepsia activa es un trabajo desarrollado en Ecuador en el que se considera epilepsia activa aquella con crisis en los últimos 25 años o que el sujeto continúe en tratamiento con fármacos antiepilépticos en el momento del estudio (Basch et al., 1997).

Otro problema es la escasez de datos sobre epilepsia activa y epilepsia a lo largo de la vida en la misma cohorte y en el mismo momento (Bell et al., 2014), ya que la mayoría de los estudios fijan su objetivo en la epilepsia activa. Disponemos por tanto de escasos datos acerca de la epilepsia inactiva (Sander y Shorvon, 1987).

Con lo argumentado previamente queda patente que dos aspectos fundamentales para que los estudios epidemiológicos sean correctos y evitar problemas metodológicos es realizar un diagnóstico y recogida de datos adecuados. Con este fin y para evitar errores en el diseño de los estudios, en el año 1993 la Comisión Epidemiológica de la ILAE publicó una guía con una serie de recomendaciones. En ella se define la epilepsia como una condición caracterizada por la presencia de crisis epilépticas que se producen de forma recurrente (dos o más), no provocadas y separadas entre sí al menos 24 horas, y se recomienda además emplear las clasificaciones de las crisis epilépticas y las epilepsias propuestas por la ILAE en 1981 y 1989 (Commission on Epidemiology and Prognosis ILAE, 1993).

En 2011, esta misma Comisión realiza una actualización de las recomendaciones para los estudios epidemiológicos en epilepsia (Thurman et al., 2011). En el período de tiempo transcurrido entre ambas publicaciones se había propuesto una nueva definición de epilepsia en la que se considera que “es una alteración cerebral caracterizada por la predisposición permanente para generar crisis y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales derivadas de esta condición” (Fisher et al., 2005). Hasta ese momento eran necesarias al menos dos crisis no provocadas y separadas más de 24 horas, pero la nueva definición hace posible su diagnóstico tras una crisis aislada (no provocada) en bastantes casos. Tres años después, Fisher y Leppik plantean una clasificación operativa en la que se distinguen los términos “epilepsia definitiva” (dos crisis no provocadas separadas al menos 24 horas), “epilepsia probable” (una crisis no provocada y alta probabilidad de recurrencia) y “epilepsia posible” (una crisis no provocada y escasa probabilidad de recurrencia) (Fisher y Leppik, 2008). Estos novedosos aspectos no han estado exentos de polémica, ya que pueden permitir un aumento en la prevalencia y además el diagnóstico depende en gran medida de los recursos diagnósticos del lugar en el que se realicen los estudios. En las recomendaciones publicadas en 2011, Thurman y cols consideran dos definiciones de

epilepsia, una conceptual y otra operativa. La versión *conceptual* se refiere a la definición propuesta por Fisher et al en 2005 y más útil desde un punto de vista clínico cuyo objetivo es el diagnóstico de la epilepsia, mientras que la versión *operativa* se basa en la necesidad de una definición de caso para las investigaciones epidemiológicas. Por tanto, y desde un punto de vista práctico, esta definición *operativa* se mantuvo sin cambios respecto a la adoptada en 1993 (Commission of Epidemiology and Prognosis of the ILAE, 1993) ya que permitiría comparar estudios en distintas poblaciones y a lo largo del tiempo con un mismo criterio (Thurman et al., 2011). Posteriormente y a lo largo de la realización de este estudio, no se han redactado nuevas recomendaciones para los estudios epidemiológicos en epilepsia que sustituyan a las anteriores, pero sí se ha formulado una nueva definición de epilepsia por parte de la ILAE (Fisher et al., 2014). En ella se considera una definición *conceptual* de la epilepsia que comprende la propuesta por la misma ILAE en 2005 (Fisher et al., 2005), y una definición *operativa* considerada más práctica y con un enfoque clínico en la que se considera la epilepsia una enfermedad del cerebro definida por una de las siguientes condiciones: 1) al menos dos crisis no provocadas ni reflejas separadas entre sí más de 24 horas, 2) una crisis no provocada ni refleja junto con una posibilidad de recurrencia similar a la de haber padecido dos crisis (al menos un 60% de riesgo de recurrencia) durante los siguientes 10 años, y 3) diagnóstico de un síndrome epiléptico (Fisher et al., 2014).

Por todo lo anteriormente expuesto y con el objetivo de realizar un estudio que fuera homogéneo, que fuera comparable con los estudios realizados hasta el momento y futuros, y que cumpliera los estándares de calidad propuestos por la ILAE (Commission of Epidemiology and Prognosis of the ILAE, 1993; Thurman et al., 2011), decidimos emplear para nuestro trabajo la definición de epilepsia y de epilepsia activa planteada por la ILAE en el año 1993 para determinar los casos definitivos (Commission of Epidemiology and Prognosis of the ILAE, 1993).

2.3 El método de cribado

Para poder iniciar el estudio EPIBERIA precisamos una herramienta de cribado sencilla, breve, comprensible y fácil de administrar, que detecte personas con epilepsia. Además debía estar validada para la población española y en castellano. Tras realizar una exhaustiva revisión, no hemos encontrado ningún cuestionario que reúna estas características.

Como se expuso en la introducción, no existe un cuestionario de referencia aceptado internacionalmente para el cribado de la epilepsia. Asimismo la mayor parte de los cuestionarios disponibles están publicados en lengua anglosajona incluso los empleados en los estudios realizados en Sudamérica, aunque consta que han sido administrados en castellano. Una excepción a esto es el trabajo realizado en Ecuador por Del Brutto y cols sobre la prevalencia de varias patologías neurológicas, en el que se muestran las preguntas en castellano (Del Brutto et al., 2003). Según indican sus autores, en este estudio se empleó el cuestionario validado por Placencia cuyos ítems se muestran en lengua inglesa en el artículo original (Placencia et al., 1992a) pero no en castellano. Desconocemos por tanto si el cuestionario empleado por Del Brutto en su trabajo es la versión original del trabajo de Placencia, si bien los ítems son una traducción del mismo. El trabajo de Placencia ha sido empleado en diversos estudios epidemiológicos sobre epilepsia realizados en Sudamérica (Borges et al., 2004; Del Brutto et al., 2003; Placencia et al., 1992c), pero curiosamente no consta su validación al castellano.

Otro trabajo en el que existen referencias acerca de un cuestionario en castellano es la versión del protocolo de la OMS para el estudio de la prevalencia de varias patologías neurológicas (entre ellas la epilepsia) que fue utilizada en Colombia por Pradilla y cols. Se muestra el cuestionario completo en castellano pero no especifica las cuestiones enfocadas a la epilepsia, aunque por referencias anteriores podemos extrapolar que son las mismas tres que en la versión original del cuestionario de la OMS (Pradilla et al., 2002). A pesar de ello, no se nombran las variaciones respecto al original ni si ha sido validado en esta lengua.

En los estudios poblacionales realizados hasta el momento se han utilizado diversas herramientas de cribado. Un aspecto clave y que dificulta la revisión de los cuestionarios, es que en la mayor parte de los artículos no aparecen las preguntas en sí mismas (Aziz et al., 1997a; Baumann et al., 1978; Cruz Gutierrez del Olmo et al., 1989; García Noval et al., 2001; Luengo et al., 2001; Melcon et al., 2007; Mendizabal y Salguero, 1996; Nicoletti et al., 1998; Osuntokun et al., 1982; Radhakrishnan et al., 2000; Rwiza et al., 1992; Winkler et al., 2009). Además, muchos de ellos y especialmente los empleados en países en vías de desarrollo, están enfocados al diagnóstico de varias patologías neurológicas (Del Brutto et al., 2003; Nicoletti et al., 1998; Osuntokun et al., 1982; Pradilla et al., 2002), por lo que el diagnóstico de la epilepsia no es el objetivo principal.

Uno de los cuestionarios más empleados es el diseñado por la OMS para detectar enfermedades neurológicas en países en vías de desarrollo (WHO research protocol for measuring the prevalence of neurological disorders in developing countries, 1981), en el cual se incluyen tres preguntas dirigidas al cribado de la epilepsia. Estas tres cuestiones indagan acerca de la pérdida de conocimiento, la pérdida de contacto con el medio y la presencia de sacudidas en extremidades. No hemos podido acceder de forma completa a este cuestionario ni ha sido publicado, pero sí aparecen transcritas las cuestiones para la epilepsia en la validación del cuestionario de Placencia (Placencia et al., 1992a) y en un estudio sobre la prevalencia de la epilepsia en Rotterdam (De la Court et al., 1996) como referimos en la introducción. Un trabajo piloto realizado en Nigeria por el mismo grupo que diseñó el cuestionario de la OMS, indica que dicho cuestionario fue validado en una población de personas sanas y enfermas obteniendo una sensibilidad de 95% y una especificidad de 80% (Osuntokun et al., 1982), pero no aportan más datos al respecto ni conocemos estos valores en concreto para las pregunta dirigidas hacia la epilepsia. Este cuestionario es un referente para los estudios poblacionales en los países en vías de desarrollo y ha sido empleado en numerosos trabajos a lo largo de la geografía mundial, para lo que se han realizado adaptaciones según la zona en la que ha llevado a cabo el estudio (Aziz et al., 1994; Attia-Romdhane et al., 1993; Banerjee et al., 2010; Bharucha et al., 1988; Cruz et al., 1985; Dent et al., 2005; Gracia et al., 1990; Koul et al., 1988; Li et al., 1985; Luengo et al, 2001; Mendizabal

y Salguero, 1996; Meneghini et al., 1992, Nicoletti et al., 1999; Pradilla et al., 2002; Radhakrishnan et al., 2000; Rwiza et al., 1992; Tanki y Dhobi, 1989; Velez y Eslada-Cobos, 2006) aunque en la mayor parte de los casos no se especifican las modificaciones. Sin embargo y como argumentan Placencia y cols, a pesar de su extendido empleo para el cribado de patología neurológica en la población general, este protocolo podría tener un papel limitado en la detección de la epilepsia (Placencia et al., 1992a).

Bajo nuestro punto de vista, las preguntas del cuestionario de la OMS presentan matices generales y pueden quedar sin detectar pacientes con una semiología diferente a la caracterizada por la perdida de conocimiento, desconexión del medio o sacudidas de extremidades, como por ejemplo las crisis afásicas o las crisis focales sensoriales. Por otra parte, si bien se trata de un cuestionario diseñado para su uso en países en vías de desarrollo, sus versiones han sido también empleadas en países desarrollados como Italia (Meneghini et al., 1992) o España (Luengo et al., 2001) en los que las condiciones generales y el nivel cultural no son los mismos. Además, no podemos olvidar que es un trabajo enfocado al diagnóstico de varias enfermedades neurológicas, por lo que debe englobar múltiples síntomas y datos, no siendo exclusivo para la epilepsia.

Otro problema para interpretar la calidad de los cuestionarios empleados en estudios dirigidos a población castellano-hablante es que en algunos de ellos y a pesar de indicar que se ha realizado una valoración previa a su empleo, no se explica el proceso de validación, ni aparecen los resultados de la sensiblidad ni especificidad (Nicoletti et al., 1998; Ochoa Sangrador y Palencia Luances, 1991).

Respecto a los cuestionarios empleados en los escasos trabajos poblacionales realizados mediante encuestas en Europa, se han utilizado métodos dispares. En el año 1992 se publicó la validación de un cuestionario dirigido al estudio de la prevalencia de enfermedades neurológicas en la población italiana, con una buena y completa metodología. Este trabajo está basado en el protocolo de la OMS descrito previamente y fue llevado a cabo en Sicilia por el SNES Project, siendo publicado en lengua inglesa e italiana (Meneghini et al., 1992). El cuestionario fue posteriormente aplicado en dos trabajos en Sicilia (Reggio et al., 1996; Rocca et al., 2001) y también se ha empleado en otro trabajo en Bolivia (Nicoletti et al., 1999). A propósito de este último, sus autores refieren en un artículo anterior en el que se expone la metodología del trabajo que el

cuestionario fue traducido al castellano y testado, pero no aportan las preguntas en castellano ni se detalla el estudio piloto (Nicoletti et al., 1998).

Con una metodología muy diferente y mucho más básica, Brodtkorb y Sjaastad incluyeron una única pregunta con el fin de detectar epilepsia en un estudio epidemiológico que estaba dirigido al estudio de las cefaleas en Noruega (Brodtkorb y Sjaastad, 2008). Se trata de una cuestión general ("Have you ever had convulsions, epileptic fits or other epileptic symptoms?") la cual pudo pasar por alto bastantes casos.

En España y para nuestro conocimiento, como expusimos a lo largo de la introducción, hemos encontrado publicados hasta el momento tres trabajos en los que se emplearon cuestionarios, ninguno de los cuales cumple los requisitos necesarios para nuestro estudio (Cruz Gutierrez del Olmo et al., 1989; Luengo et al., 2001; Ochoa Sangrador y Palencia Luances, 1991).

El primero cronológicamente fue empleado para valorar la prevalencia de la epilepsia en una población de niños en Valladolid. Se utilizó una única cuestión, general y amplia como indican ya sus autores, y que según se explica habia sido valorada en 25 personas sanas y 25 enfermas previamente (Ochoa Sangrador y Palencia Luances, 1991). No se aporta la cuestión traducida al castellano aunque sí aparece en su versión inglesa ("Has the child ever had convulsions, fits, attacks, seizures, epilepsy, strange movements, or loss of consciousness with not aparent reason?"), ni tampoco se muestran los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos.

Unos años después, se llevó a cabo un estudio piloto en Madrid en una población de 961 personas para valorar la capacidad de medir la prevalencia de varias enfermedades neurológicas a través de una encuesta poblacional (Cruz Gutierrez del Olmo et al., 1989). En el trabajo no se aportan las preguntas, ni tampoco se indica si fue una adaptación de algún otro cuestionario, por lo que desconocemos el cuestionario. Sí refieren los autores que previo al inicio de dicho estudio se estudió la sensibilidad y especificidad del cuestionario, que en concreto para la epilepsia fue 98% y 78% respectivamente, pero no facilitan más datos sobre este proceso.

Por último, Luengo y cols emplearon un cuestionario de 10 items basado en el protocolo de la OMS (WHO research protocol for measuring the prevalence of

neurological disorders in developing countries, 1981) para detectar personas con epilepsia en la consulta del médico general, pero no presentan las cuestiones. Según indican, antes del inicio del estudio se realizó una valoración del cuestionario en 50 pacientes de cardiología y 50 de cirugía general, 16 de los cuales fueron positivos en la prueba de cribado aunque en una valoración posterior por un neurólogo se comprobó que no padecían epilepsia (Luengo et al., 2001). Curiosamente, no fue valorado en pacientes con epilepsia, ni aportan los datos analizados de la sensibilidad y especificidad.

Independientemente de los cuestionarios empleados en estudios dirigidos a población hispano-hablante o en Europa, y según revisamos en la introducción, existen otros cuestionarios enfocados a la detección de epilepsia en lengua inglesa o francesa que han sido validados y empleados en estudios poblacionales. En líneas generales, todos los cuestionarios obtienen unos valores de sensibilidad superiores al 90% y de especificidad alrededor del 50%, aunque dichos resultados pueden ser modificados variando los criterios de corrección del test (Keezer et al., 2014a; Ottman et al., 2010).

Finalizada la realización de nuestro estudio, se publicó la validación de otro cuestionario de cribado en Canadá, con una buena metodología y que fue publicado tanto en inglés como francés (Keezer et al., 2014a). Este mismo autor y en un metaanálisis publicado en la misma fecha, escogió el cuestionario EPIBERIA como una herramienta de calidad para el cribado de la epilepsia (Keezer et al., 2014b).

- **Cuestionario EPIBERIA**

El cuestionario de cribado propuesto por el grupo de Ottman fue el escogido para nuestro trabajo y sobre el que se llevó a cabo una validación al castellano y para la población española. Este cuestionario presenta unas características que lo hacen idóneo para alcanzar nuestro objetivo. Es una herramienta breve, sencilla de administrar, con cuestiones comprensibles y que además había sido validada para la población americana. Otra característica que lo hace muy interesante es que había sido validado mediante encuestas telefónicas como era nuestra intención (Ottman et al., 2010).

La capacidad de un cuestionario para obtener la información necesaria es fundamental. Como refiere Ottman en su trabajo, cuando se interroga a un grupo de pacientes con epilepsia sobre si han tenido o alguien les ha dicho que hayan tenido alguna crisis epiléptica o epilepsia, casi un 25% de ellos contestaron que no. Por este motivo el cuestionario debe ser más complejo, y probablemente la clave para aumentar su sensibilidad sea interrogar sobre los síntomas como indican estos autores (Ottman et al., 2010). La inclusión de preguntas guiadas por síntomas es la característica principal de este trabajo, lo que le hace más fácilmente comprensible y aplicable a la población general.

Además, y puesto que el objetivo fue detectar no sólo epilepsia activa sino también epilepsia inactiva, el cuestionario no precisaba incluir cuestiones dirigidas al cribado de la epilepsia activa. Este dato se obtendría en una fase posterior.

La adaptación y traducción de los test y cuestionarios para su empleo en contextos lingüísticos y culturales diferentes al original es una práctica habitual en ciencias de la salud. Además, la creciente globalización mundial ha favorecido el intercambio de información lo que facilita que las herramientas empleadas en un país puedan ser utilizadas en otro. Este proceso de adaptación requiere no sólo la traducción del test desde la lengua original, sino que hay que tener en cuenta otros aspectos culturales, conceptuales y lingüísticos (Muñiz et al., 2013).

Es interesante destacar que no se hicieron grandes cambios en cuanto a la estructura original en el cuestionario durante el proceso de traducción. En este sentido, existen algunos detalles que requirieron adaptaciones con el objetivo de que fueran comprensibles para la población española media. Así, el término “seizure disorders” que se emplea en la versión anglosajona fue eliminado utilizando únicamente “epilepsia” ya que su traducción literal sería “trastornos críticos”, término semánticamente confuso en castellano y que podría llevar a equívoco. En el ítem B de la pregunta 3 se simplificaron los términos “twitching, jerking, shaking or going limp” cuya traducción literal sería “contracciones musculares, mioclonías, sacudidas musculares o relajación” y se expresaron como “espasmos o sacudidas” puesto que se consideró que no eran necesarios tantos términos para explicar un mismo concepto. Por otra parte, en el ítem G de la pregunta 3, se modificó el concepto “spells” cuya traducción literal sería

"hechizo" realizándose una descripción más detallada y comprensible en nuestro idioma, que fue expresada como "sensaciones bruscas, breves, anormales y repetitivas, visuales, auditivas, olorosas, sensitivas o pensamientos breves". Finalmente, en la tabla 37 se muestra la versión original del cuestionario y la traducida al castellano para la población española.

Tabla 37. Estructura del cuestionario original y del cuestionario EPIBERIA

Cuestionario de Ottman y cols *(Ottman et al, 2010)*	*Cuestionario EPIBERIA* *(Serrano-Castro et al., 2013)*
1. Did anyone ever tell you that you had a seizure o convulsion caused by a high fever when you were a child?	1. ¿Alguna vez le dijeron que cuando usted era un niño tuvo un ataque o convulsión causada por fiebre alta?
2. [Other than the seizure[s] you had because of a high fever] Have you ever had, or has anyone ever told you that you had, a seizure disorder or epilepsy?	2. [Además del ataque o convulsión causada por fiebre alta cuando usted era un niño] ¿Alguna vez ha tenido, o alguien le ha dicho que haya padecido epilepsia?
Ask the following questions only if subject said "no" to epilepsy or a seizure disorder in q2. Otherwise go to next part of the interview	*Realizar las preguntas siguientes sólo si el sujeto dijo "no" a la pregunta 2. De lo contrario, vaya a la segunda parte de la entrevista*
3. [Other than the seizure[s] you had because of a high fever] Have you ever had, or has anyone ever told you that you had, any of the following…	3. [Además del ataque o convulsión causada por fiebre alta cuando usted era un niño] [a] ¿Alguna vez ha tenido, o alguien le ha dicho que haya tenido algo de lo siguiente...?
A. A seizure, convulsion, fit or spell under any circumstances?	A. ¿Una crisis epiléptica, una convulsión, un ataque o una ausencia?
B. Uncontrolled movements of part or all of your body such as twitching, jerking or going limp?	B. ¿Movimientos incontrolables de una parte o de la totalidad de su cuerpo, tales como espasmos o sacudidas?
C. An unexplained change in your mental state or level of awareness; or an	C. ¿Un cambio inexplicable en su estado mental o nivel de conciencia, o un

Cuestionario de Ottman y cols *(Ottman et al, 2010)*	*Cuestionario EPIBERIA* *(Serrano-Castro et al., 2013)*
episode of “spacing out” that you could not control?	episodio de "desconexión mental" fuera de su control?
D. Did anyone ever tell you that when you were a small child, you would daydream or state into space more than the other children?	D. ¿Alguna vez alguien le dijo que cuando era un niño, soñaba despierto o se quedaba con la mirada perdida más que otros niños?
E. Have you ever noticed any unusual body movements or feelings when exposed to strobe lights, video games, flickering lights, or sun glare?	E. ¿Movimientos del cuerpo o sensaciones inusuales cuando se expone a luces intermitentes o parpadeantes, a videojuegos o al reflejo del sol?
F. Shortly after waking up, either in the morning o after a nap, have you ever noticed uncontrollable jerking or clumsiness, such as dropping things or things suddenly “flying” from your hands?	F. ¿Poco después de despertarse, ya sea por la mañana o después de una siesta, torpeza o sacudidas incontrolables, que le hayan producido caída de objetos de las manos o que las cosas de repente “salgan volando" de sus manos?
G. Have you ever had any other type of repeated unusual spells?	G. ¿Algún tipo de sensaciones bruscas, breves, anormales y repetitivas, visuales, auditivas, olorosas, sensitivas o pensamientos breves extraños?

2.4 Análisis de la muestra

Uno de los objetivos del estudio EPIBERIA es realizar un estudio representativo de la población española cuyos resultados sean extrapolables al total nacional. La mayoría de las observaciones de un fenómeno pueden variar según las circuntancias en las que se observa, por lo que los factores geográficos y locales son importantes en la determinación de la prevalencia. Con el fin de evitar factores de confusión asociados a fenómenos locales, se escogieron tres zonas diferentes en cuanto a sus características tanto geográficas, como demográficas, económicas y socio-culturales que fueran representativas de la diversidad que existe en nuestro país.

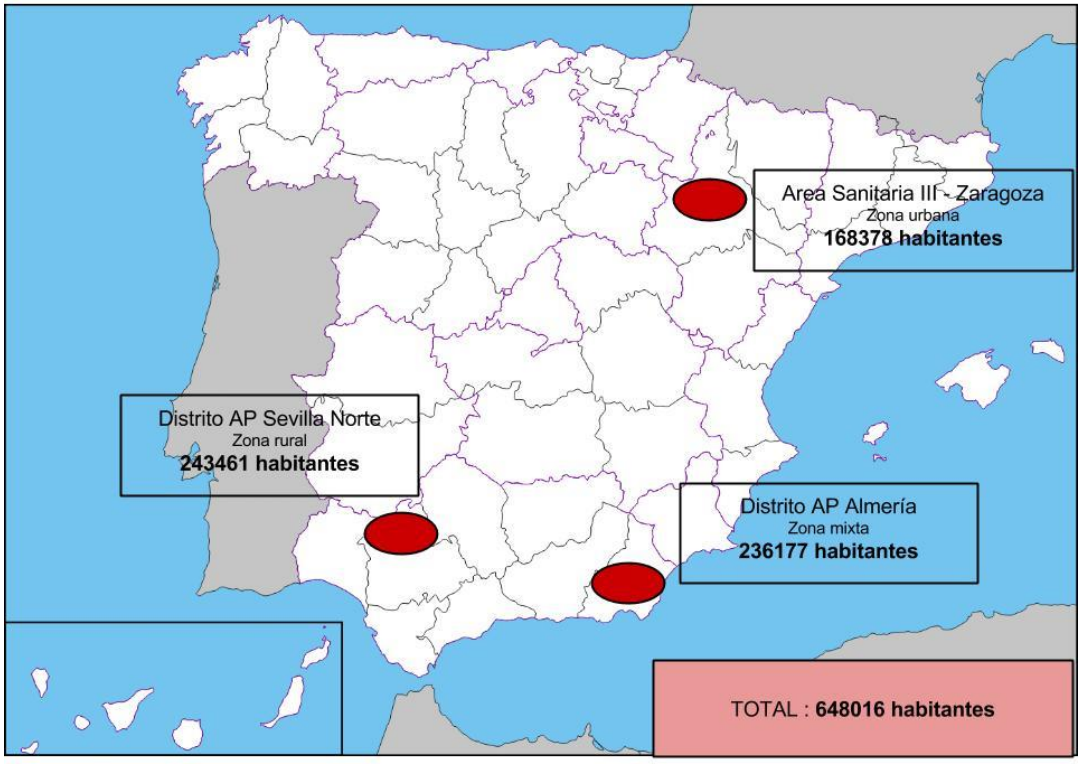
- Áreas geográficas escogidas

Como hemos argumentado previamente, para este estudio se seleccionaron tres zonas geográficas diferentes en cuyo conjunto ofrecen una imagen global de España, de manera que los resultados puedan ser extrapolables al resto del país. Una de las características que se pretende representar en la muestra es la pertencia al ámbito rural, urbano y mixto creando una muestra heterogénea, puesto que en trabajos realizados previamente se han observado diferencias en las cifras de prevalencia entre zonas rurales y urbanas (Ngugi et al., 2010; Sander y Shorvon, 1996). Además, las zonas escogidas presentan un clima, una orografía y unas costumbres característicos y diferentes entre sí, así como recursos económicos y sectores de producción distintos.

Tal y como describimos en el apartado de material y métodos y se representa en la figura 37, las zonas escogidas fueron:

A. *Área III de Salud de Zaragoza*. Zona urbana con una economía basada en la industria, la construcción y los servicios, con un total de 168.378 habitantes a fecha 1 de enero de 2012.
B. *Distrito de Atención Primaria dependiente del Complejo Hospitalario Torrecárdenas de Almería*. Se trata de una zona mixta urbana y rural, cuya economía se basa en la agricultura, la pesca y el turismo, con una población de 236.177 habitantes.
C. *Distrito de Atención Primaria Sevilla-Norte*. Se escogió una zona eminentemente rural con una economía basada en la agricultura y el turismo, cuya población asciende a 243.461 habitantes.

Figura 37. Delimitación geográfica y datos demográficos de las tres zonas de estudio



En la tabla 38 mostramos de nuevo las principales diferencias entre las tres zonas geográficas escogidas para nuestro estudio y que consideramos representativas del total nacional dada su heterogeneidad.

Tabla 38. Principales diferencias entre las áreas geográficas del estudio EPIBERIA

	Área III de Salud Zaragoza	**Distrito AP Almería**	**Distrito AP Sevilla-Norte**
Medio	Urbano	Mixto urbano-rural	Rural
Número habitantes 1 enero 2012	168.378	236.177	243.461
Situación geográfica	36º 50´N 2º 28´O	41º 39´N 0º 52´O	38º 12´ N 36º 51´ O
Clima	Mediterráneo continental semidesértico	Mediterráneo seco	Mediterráneo

	Área III de Salud Zaragoza	**Distrito AP Almería**	**Distrito AP Sevilla-Norte**
Precipitaciones (promedio anual)	315 mm Escasas	195 mm Escasas	810 mm Grandes variaciones estacionales
Temperatura	Media 15 ºC Veranos calurosos. Inviernos fríos, siendo normales heladas nocturnas y nieblas.	Media 18,7 ºC Veranos calurosos e inviernos suaves. Es una de las zonas más soleadas de España.	Media 18,6 ºC Veranos secos y calurosos, inviernos suaves.
Geografía	Situada en el margen del valle medio del río Ebro, en ella confluyen además los ríos Huerva y Gállego, así como el Canal Imperial de Aragón	Situada en el extremo sudeste de la península ibérica y de la zona costera de Almería-Cabo de Gata-Níjar. Rodeada por la Sierra de Gador, Sierra Alhamilla y el valle y delta del río Andaraxy.	Montañosa con orografía suave y alomada. Abarca una región de Sierra Morena.
Economía	Sector secundario (industria, construcción), sector servicios.	Sector primario (agricultura, pesca), sector servicios (turismo)	Sector primario (agricultura, ganadería)
Flujo de inmigración procedente del extranjero en número de habitantes por provincia (año 2011)	8.247 (Zaragoza)	8.792 (Almería)	9.617 (Sevilla)
Población extranjera en número de habitantes por comunidad autónoma (1 enero 2012)	170.956 (Aragón)	743.620 (Andalucía)	743.620 (Andalucía)
Producto interior bruto per cápita en euros por comunidad autónoma (año 2011)	25.384 (Aragón)	17.406 (Andalucía)	17.406 (Andalucía)

Fuente: Agencia Estatal de Meteorología, Instituto Nacional de Estadística, Instituto Aragonés de Estadística.

- Tamaño de muestra

Respecto al tamaño de muestra y tal y como se explica en el apartado de material y métodos, se empleó como dato de referencia para su determinación la prevalencia de la epilepsia ajustada a la edad obtenida en el estudio publicado por Picot en Francia y establecida en 5,4 por 1000 (95% CI: 4,7-6,0) (Picot et al., 2008). Es este el único trabajo realizado hasta el momento en los países próximos al nuestro y por tanto consideramos equiparable, por lo que fue el dato de referencia escogido. Para hacer factible el diseño puerta-a-puerta debíamos limitar nuestra muestra de 648.016 habitantes a un número abarcable y que a su vez fuera representativo del total nacional. En base al trabajo de Picot y considerando que la epilepsia tiene una prevalencia baja, se acordó estimar para el tamaño muestral un 5% de prevalencia estimada, con un intervalo de confianza del 95% y un margen de error máximo del 5%. Con estas premisas se necesitarían 492 encuestas válidas en cada una de las zonas geográficas. Además, para el cálculo del número de entrevistas necesarias, se tuvo en cuenta un 10% de abandonos en la fase de confirmación sobre el total de la muestra con lo que el número de entrevistas válidas en cada zona ascendía a 541, aunque finalmente las pérdidas fueron menores, hecho que consolida los resultados.

Dado que la razón de prevalencia obtenida en nuestro trabajo ha sido superior a la del trabajo de Picot (Picot et al., 2008), no existe ningún error tipo 1 ni tipo 2, lo que refuerza los datos, y ha permitido unos intervalos de confianza relativamente ajustados cuando se valora globalmente la razón de prevalencia. Cabe destacar que el estudio realizado por Picot y cols no es un estudio poblaciona y además fue realizado en un solo municipio situado en el sur de Francia, lo que dificulta la extrapolación de sus resultados a la población general.

- Selección de la muestra a encuestar

Finalmente y como se explicó en el capítulo de Material y Métodos, para la selección de la muestra a encuestar se extrajo una muestra aleatorizada de las Bases de Datos del Usuario (BDU) de 3.000 personas mayores de 18 años en cada una de las zonas, quedando un conjunto de 9.000 personas a disposición para el inicio de la fase 1. De cada una de estas bases de datos se seleccionaron aleatoriamente 600 personas, y

para cada una de estas personas, se seleccionaron 4 candidatos alternativos mediante un proceso de apareamiento previo al inicio de las llamadas y procedente del mismo procedimiento de aleatorización. La razón para elegir 4 suplentes se basa en la tasa de aceptación de una entrevista telefónica que según la literatura se encuentra en torno al 20% (Matias-Guiu, 2011; Sinclair et al., 2012). Así, en cada zona de estudio se seleccionaron 600 personas y 2.400 quedaron como candidatos alternativos. El hecho de que los encuestadores siguieran un modelo apareado de llamada ante las ausencias, sobre una lista diseñada de manera aleatoria, reduce el riesgo de un sesgo de selección al mínimo puesto que desaparece la influencia del encuestador y los sujetos contactados dependen exclusivamente del modelo de aleatorización.

2.5 Método de obtención de la información en la fase de cribado a través de entrevistas telefónicas

La investigación en epidemiología descriptiva requiere la obtención de información en grandes áreas y grupos con un elevado número de sujetos que representen a la comunidad. Es por ello que las fórmulas para obtener estos datos tienen que ser aquellas que permitan conseguir la mayor participación de quienes disponen de la información, para lo cual se han utilizado diferentes opciones tanto presenciales como a través del correo postal o desde modelos electrónicos (Ekman y Litton, 2007). Los potenciales métodos de obtención personalizada de la información han ido desde el modelo puerta a puerta en la investigación de enfermedades de baja prevalencia, al correo postal, el teléfono (Siemiatycki et al., 1984), el uso de la web (Russell et al., 2010; Van Gelder et al., 2010), la voz telefónica interactiva (Shaw y Verma, 2007; Statland et al., 2011), con modelo a través de ordenador (CATI) (Choi, 2004; Matias-Guiu et al., 2011); o incluso modelos mixtos como teléfono y web (Greene et al., 2008; Verma et al., 2014), web y voz interactiva (Bexelius et al., 2010), o la combinación de teléfono, web y mail (Dillman et al., 2009). Existen algunos trabajos aleatorizados comparando dichos métodos basándose en índices como la tasa de respuesta y coste-efectividad, con resultados variables. En unos se favorece el uso del teléfono incluso para temas tan delicados como el consumo de alcohol (Midanik y Greenfield, 2010), en otros el correo electrónico (Fricket y Schonlau, 2002), la voz interactiva (Rodríguez et al.,

2006) o el uso de la web (Shih y Xitao, 2008), pero la mayor parte de la literatura sugiere que se obtiene una mayor tasa de respuesta a través del teléfono (Fowler et al., 2002; Johnson et al., 2006; Sinclair et al., 2012) aunque parece un método más caro (Sinclair et al., 2012). Otra consideración importante es a quién se dirige la información. Según diversos estudios se obtiene una tasa de respuesta mayor independientemente del vehículo escogido cuando se dirige de manera personalizada y no genérica (Edwards et al., 2009; Sinclair et al., 2012). Además, hay que tener en cuenta que en los últimos años y con el desarrollo tecnológico y acceso a este de manera global, están ganando interés modelos que usen como soporte el teléfono móvil e internet (Sinclair et al., 2012). Es importante en este punto destacar que los métodos basados en web o mail pueden sobredimensionar la respuesta en personas que emplean más estos medios, como por ejemplo las generaciones más jóvenes (Galea y Tracy, 2007).

Una tasa de respuesta baja puede ser importante en el diseño de un estudio de campo puesto que puede suponer un sesgo importante en la valoración de los resultados, por lo que es fundamental considerarlo. Las tasas de respuesta han ido disminuyendo de forma progresiva desde la década de los 70 por razones aparentemente circunstanciales (Curtin et al., 2005; Galea y Tracy, 2007; Morton et al., 2006), probablemente relacionadas con cambios en la sociedad y la influencia de la tecnología (De Leeuw et al., 2007). Aunque algunos artículos sugieren que una tasa alta de no respondedores puede suponer un sesgo (Abraham et al., 2006; Singer, 2006), la mayoría de los autores concluyen que los sesgos producidos por una tasa de respuesta baja se consideran poco relevantes y no modifican los resultados en los estudios de campo (Cohen y Duffy, 2002; Criqui et al., 1978; Nohr et al., 2006). A pesar de esto, el objetivo de todos los estudios es siempre minimizar la tasa de no respondedores alcanzando tasas de respuesta lo más elevadas posibles, puesto que las decisiones como consecuencia de esas no respuestas podrían influir en el resultado (Nohr et al., 2006). Este hecho cobra importancia cuando los pacientes que se busca detectar presentan alteraciones cognitivas (Boersma et al., 1997; Paganini-Hill et al., 2013), como puede ser el caso de pacientes que asocien cierto grado de retraso mental a la epilepsia, o los efectos secundarios sobre la atención y concentración que se observan con algunos fármacos antiepilépticos. Por tanto una tasa baja de respuesta sí podría suponer un

sesgo de selección en los estudios epidemiológicos en epilepsia. Asimismo, supone un aumento en el consumo de recursos económicos y tiempo, disminuyendo por tanto la eficiencia.

Por todo esto y buscando el formato que pudiera proporcionar una mayor tasa de participación, nuestro diseño se llevó a cabo a través del modelo telefónico, mediante una entrevista estructurada y dirigida hacia la persona concreta que fue administrada por un entrevistador entrenado.

Campaña informativa en los medios de comunicación. Además, y con el objetivo de favorecer y estimular la participación, se realizó una campaña informativa vehiculizada a través del Departamento de Prensa de la Sociedad Española de Neurología y dirigida a los medios locales de cada zona geográfica escogida, para que la población dispusiera de información antes del inicio de las llamadas de la fase de cribado. Según diversos trabajos, se ha demostrado una influencia positiva en la tasa de respuesta a las llamadas telefónicas cuando se realiza una campaña informativa previa (De Leeuw et al., 2007; McCluskey y Topping, 2011). De esta forma, se maximiza la probabilidad de que el individuo seleccionado recuerde la información en el momento de recibir el primer contacto y esté más predispuesto a la participación.Se ha sugerido como una estrategia para disminuir la tasa de no respondedores (Dillman et al., 1976; Kessler et al., 1995), aunque hay otros autores que consideran que no influye (Byrne et al., 2013; Carey et al., 2013). En todo caso y con el objetivo de aumentar la tasa de respondedores se decidió intentar aumentar la respuesta mediante una campaña en los medios de comunicación.

3. Análisis de los resultados

3.1 El cuestionario EPIBERIA es una herramienta válida como test de cribado de la epilepsia

Analizaremos en primer lugar la muestra escogida para la validación del cuestionario. Como se describió previamente, las características demográficas de la

muestra son homogéneas en lo referente a la edad y el sexo en ambos grupos (personas con epilepsia y sin epilepsia).

Las características de la muestra seleccionada definen una población de pacientes con epilepsia con un ligero predominio de mujeres sin significación estadística (56%) y una edad media de 46,2 años (DE 16,12). El nivel educativo de los sujetos es más bajo en el grupo de personas con epilepsia, con un porcentaje menor que han obtenido estudios universitarios comparado con el grupo de personas sin epilepsia (10,75% frente a un 29,9%). Esto no nos parece una limitación del estudio, sino más bien el reflejo de una realidad. En varios trabajos se ha documentado el riesgo que presentan las personas con epilepsia de tener un menor rendimiento académico (Dunn et al., 2010; Rodenburg et al., 2011). Se propone un origen basado en la interacción de varios factores entre los que se encuentran la disfunción neurológica, las propias crisis, los efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos y los factores psicosociales ligados a la epilepsia (Rodenburg et al., 2011).

Los controles han sido pacientes valorados en las consultas de neurología por otras patologías diferentes de la epilepsia, así como familiares o acompañantes de otros pacientes del hospital. Del total de los controles, un 36% son voluntarios sanos, con lo que se alcanzó el objetivo fijado en al menos un tercio de la muestra de los controles. Se trata por tanto de un grupo heterogéneo, en el que los restantes dos tercios son personas con patología neurológica variada y representativa de las enfermedades neurológicas más frecuentes. La mayor parte de estos aquejan cefalea (21%), seguido de patología cerebrovascular (15%). El resto de personas con enfermedades neurológicas suponen un 21% de este grupo, mientras que un 7% padece otra patología no neurológica.

Respecto a las características de la epilepsia en el grupo de personas afectas, el porcentaje de cada uno de los síndromes epilépticos es similar al presentado en las grandes series de pacientes y además están representados prácticamente todos los tipos de crisis. La mayor parte de los pacientes reciben tratamiento con un solo fármaco antiepiléptico, aunque si tenemos en cuenta como un único grupo a todos los que se encuentran en bi y politerapia, estos representan un porcentaje algo superior al 50% de la muestra. Un 84% de los pacientes presentan epilepsia activa, entendiendo como ésta

el haber tenido crisis en los últimos 5 años según las recomendaciones de la ILAE, de los cuales más de un 60% han tenido crisis en el último año. Además, casi un 40% de los enfermos cumplen criterios de epilepsia farmacorresistente según la última definición de la ILAE (Kwan et al., 2010). Los datos reflejan la práctica clínica habitual, puesto que este tipo de pacientes precisan un seguimiento más estrecho y además acuden con más regularidad a las revisiones.

A la hora de seleccionar los casos y controles se excluyeron personas con deterioro cognitivo, las cuales no pudieran entender las preguntas, parte fundamental en la validación de un cuestionario. La participación en esta fase del trabajo fue muy satisfactoria puesto que ninguna de las personas rechazó colaborar.

El patrón oro con el que fueron comparados los resultados del cuestionario fue la valoración de un neurólogo especialista en epilepsia. Todos los pacientes del grupo con epilepsia tenían un diagnóstico definitivo y habían sido previamente evaluados en las consultas de los cinco hospitales escogidos.

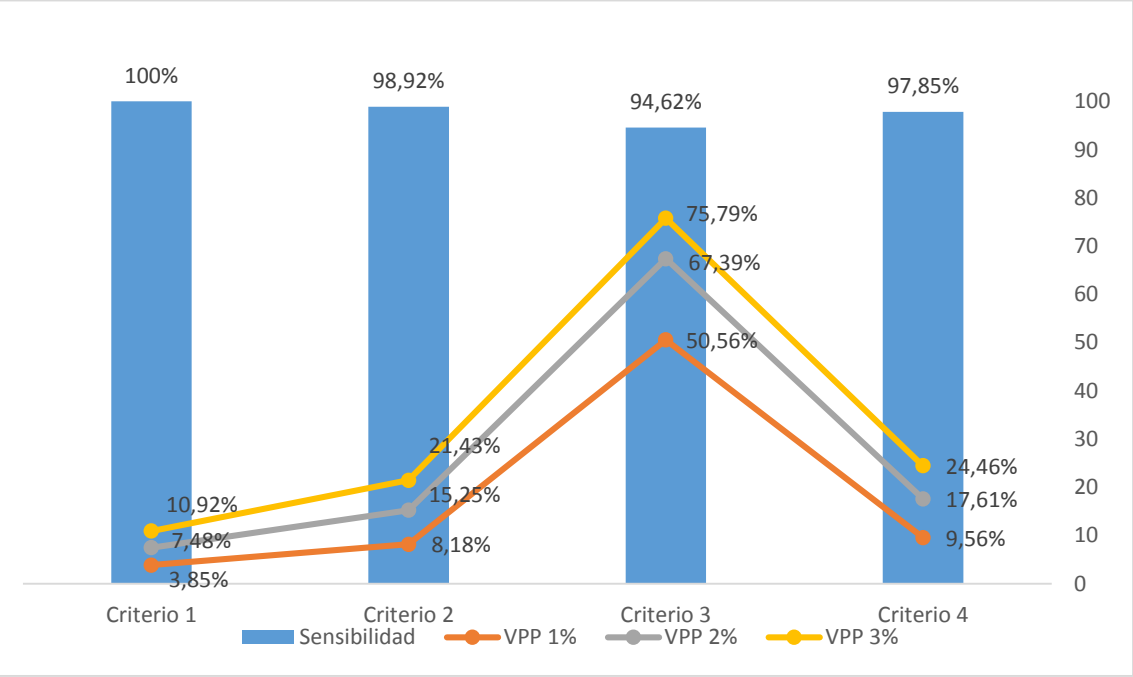
Con el fin de analizar los resultados obtenidos, reproducimos la tabla 39 y la figura 38 tal y como se mostraron en el apartado 1.3 de *Resultados: Validación del cuestionario*, donde se presentan los valores alcanzados de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para cada uno de los criterios de corrección planteados.

Tabla 39. Valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para cada uno de los criterios de corrección del cuestionario propuestos

N= 200	**Criterio corrección 1**	**Criterio corrección 2**	**Criterio corrección 3**	**Criterio corrección 4**
Sensibilidad	100%	98,92%	94,62%	97,85%
Especificidad	74,77%	88,79%	99,07%	90,65%
VPP				
Prevalencia 1%	3,85%	8,18%	50,56%	9,56%
Prevalencia 2%	7,48%	15,25%	67,39%	17,61%
Prevalencia 3%	10,92%	21,43%	75,79%	24,46%
VPN	100%	98,96%	95,50%	97,98%

VPP= valor predictivo positivo, VPN= valor predictivo negativo

Figura 38. Sensibilidad y valor predictivo positivo para cada uno de los criterios de corrección del cuestionario propuestos y para los valores de prevalencia pre-test asumidos



VPP = valor predictivo positivo

El criterio de corrección más blando fue el definido como 1, para el cual se obtuvieron los valores más altos de sensibilidad como era de esperar, aunque a expensas de una especificidad levemente inferior al 75% y la más baja de todas las obtenidas. En este caso, la probabilidad de padecer epilepsia cuando la prueba sea positiva calculada para una prevalencia pretest de epilepsia del 2% sería de 7,48%. Por el contrario y para el criterio más duro (criterio 3), la sensibilidad disminuye hasta 94.62% mientras que la especificidad aumenta hasta 99,07%. Esto supone un VPP para una prevalencia pre-test del 2% superior al 60%. Sin embargo la pérdida de casos por falsos negativos no es asumible en un estudio como el nuestro y para una enfermedad de baja prevalencia como la epilepsia.

Los otros dos criterios intermedios no son mejores que el criterio 1 para la detección de la mayor cantidad de casos, como es nuestro objetivo. El criterio 2 obtuvo una S del 98,92% y una E del 88,79%, mientras que para el criterio 4 fueron del 97,85% (S) y 90,65% (E) respectivamente. El VPP para cada uno de estos, asumiendo una prevalencia del 2%, fue 15,25% para el criterio 2 y 17,61% para el criterio 4. Si bien la

sensibilidad y la especificidad son ambas elevadas, la posibilidad de presentar falsos negativos hacen que no sean los escogidos para nuestro trabajo.

Para estimar la prevalencia es muy importante emplear el criterio con mayor sensibilidad y con ello evitar infraestimar los resultados. Como contrapartida, se obtendrán muchos falsos positivos que tendrán que ser reevaluados en una segunda fase, pero es la mejor manera para asegurar que no se perderán casos en la primera fase. Por tanto y de cara a la realización de nuestro trabajo se escogió el criterio 1 de corrección puesto que, de acuerdo a la validación del cuestionario, sería aquel que no pasara por alto ninguno de los casos, con el inconveniente de una especificidad menor que el resto de criterios y que haría mayor el esfuerzo en la fase de confirmación.

Los resultados del proceso de validación nos confirman que el cuestionario EPIBERIA es una herramienta útil en los estudios epidemiológicos dirigidos al estudio de la epilepsia en castellano y para la población española. Las ventajas del cuestionario EPIBERIA frente a otros test de cribado son múltiples. Se trata de un cuestionario breve, fácil de administrar y comprensible para la población española media. Además, las preguntas van dirigidas hacia los síntomas con lo que serán más fácilmente identificables por la población general como es preciso en este tipo de estudios. Es importante destacar que la validación se llevó a cabo en cinco provincias españolas geográficamente diferentes (Almería, Granada, Madrid, Valencia y Zaragoza) por lo que se aumenta su validez externa y lo hace más representativo de la población general. Tanto la estructura del cuestionario como el número de preguntas se adaptan a un estudio de estas características y lo hacen idóneo para el desarrollo del estudio EPIBERIA.

En un metaanálisis publicado a finales del año 2014, sus autores escogieron el cuestionario EPIBERIA como una herramienta de calidad para el cribado de la epilepsia (Keezer et al., 2014b).

3.2 Análisis de la fase de cribado (fase 1)

A continuación analizaremos los resultados obtenidos en la primera fase del estudio EPIBERIA, durante el cual se realizaron las llamadas telefónicas en la muestra seleccionada y para lo que se empleó el cuestionario de cribado.

Respuesta a las llamadas telefónicas

Como apuntamos antes, algunos trabajos sugieren que una tasa de no respuesta elevada puede suponer un sesgo (Abraham et al., 2006; Singer, 2006), pero la mayoría de los autores coinciden en que los sesgos derivados de una tasa de respuesta baja se consideran poco relevantes y no modifican los resultados en los estudios de campo (Cohen y Duffy, 2002; Criqui et al., 1978; Nohr et al., 2006). En el caso de la epilepsia consideramos que la baja respuesta sí puede suponer un sesgo cuando tenemos en cuenta los pacientes que presentan deterioro cognitivo, bien relacionado con los efectos secundarios de los fármacos o con la presencia de cierto grado de déficit cognitivo asociado a la epilepsia. Además una baja tasa de respuesta puede suponer un gasto y esfuerzo mayor, con lo que disminuye la rentabilidad del trabajo. En el diseño de nuestro estudio se tuvieron en cuenta los factores que podrían minimizar la tasa de no respuesta y con ello conseguir una tasa de respuesta lo más elevada posible. Consideramos como referencia en el diseño del estudio una tasa de respuesta del 20% de acuerdo con estudios previos (Matías-Guiu et al., 2011; Sinclair et al., 2012), pero se obtuvo una tasa del 44,91%, cifra más elevadas de lo esperado y superior a lo reflejado en la literatura (Galea y Tracy, 2007; Morton et al., 2006).

- *Contestación a las llamadas y aceptación a participar en el estudio. Comparación entre sexos, grupos etarios y horario de la llamada*

Del total de la muestra aleatorizada se localizó a un 81,9% de las personas a encuestar. Hubo más contestaciones cuando se llamó a mujeres. Respecto a la edad, los que menos contestaron fueron aquellos en edades comprendidas entre los 18 y 39 años, aumentando la tasa en los intervalos etarios mayores. Uno de los datos más interesantes es el relacionado con el horario de la llamada, puesto que se contestaron más las llamadas realizadas por la tarde, con un porcentaje de 77,88%

[IC 95% 76,1-79,6] cuando se realizaron por la mañana frente a un 85,80% [IC 95% 84,2-87,4] en las realizadas en horario de tarde.

De todas las personas que contestaron la llamada, un 54,83% aceptaron participar en la entrevista, lo que supone el 44,91% del total de las llamadas. También en este aspecto participaron más las mujeres, y no hubo diferencias significativas respecto a la edad, aunque en el intervalo por encima de 60 años la tendencia a participar fue menor que en el resto de los grupos. En este grupo de edad contestaron más a la llamada, pero aceptaron participar en menor medida que en el resto de intervalos etarios. Nuevamente y si consideramos el horario, la aceptación fue mayor en las entrevistas realizadas durante la tarde con un porcentaje del 41,99% [IC 95% 39,6-44,5] por la mañana y 68,81% [IC 95% 66,4-71,1] por la tarde. Esto puede indicar que durante las tardes la dificultad de localización es menor y además los sujetos probablemente dispongan de más tiempo y oportunidad para colaborar

- *Comparación entre las tres áreas geográficas del estudio*

Tanto la contestación a las llamadas como la aceptación a participar fue claramente menor en Zaragoza respecto a las otras dos áreas, sin diferencias significativas entre la zona de Almería y Sevilla. La tasa de contestación a la llamada fue de 75,95% [IC 95% 73,9-77,9] en Zaragoza, frente a 87,56% [IC 95% 85,4-89,4] en Almería y 85,93% [IC 95% 83,8-87,9] en Sevilla. Por otra parte, la tasa de participación correspondiente a Zaragoza fue también la más baja, con un 41,23% [IC 95% 38,3-43,6] lo que supone un 31,28% de todas las llamadas realizadas en esta zona. Las tasas de respuesta correspondientes a Almería y Sevilla fueron respectivamente 66,01% [IC 62,9-69,0] y 62,95% [IC 95% 59,8-66,0]. En estos dos casos, las entrevistas telefónicas en las que se participó sobre el total de las llamadas en cada zona suponen un 57,80% en Almería y 54,10% en Sevilla, sin diferencias significativas entre ambas. Podemos por tanto concluir que la respuesta fue más baja en Zaragoza comparado con las otras dos áreas, y similar entre las dos zonas de Andalucía. Estos resultados hacen plantearse el hecho de que las personas que viven en zonas urbanas participan menos en las encuestas telefónicas, probablemente porque disponen de menos tiempo y quizás reciban más llamadas. Otra razón que

pueda justificar esta diferencia es el carácter más abierto de los andaluces respecto a las personas que viven en zonas situadas más al norte de España.

En resumen, la tasa de respuesta fue superior a la esperada, con una mayor participación de las mujeres, las personas con edad superior a los 40 años y más si se realizaba en horario de tarde. Respecto a las zonas geográficas, la respuesta fue mayor en las zonas situadas en Andalucía cuyo carácter es rural o mixto según lo definido para este estudio. Los datos obtenidos en la primera fase del estudio EPIBERIA permiten obtener conclusiones sobre factores asociados a la respuesta a las entrevistas telefónicas como método de investigación epidemiológica que puedan favorecer el desarrollo de los estudios epidemiológicos y mejorar con ello las tasas de respuesta. Unas mejores tasas de respuesta permiten el desarrollo de estudios con un menor coste y mayor eficiencia.

3.3 Análisis de la fase de confirmación (fase 2)

Según los resultados obtenidos en el estudio EPIBERIA, la **prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida** en nuestro país es de **14,87 casos por cada 1.000 habitantes con edad igual o superior a los 18 años [IC 95% 8,9-20,8]** mientras que la de **epilepsia activa** es de **5,79 casos por cada 1.000 habitantes con edad igual o superior a los 18 años [IC 95% 1,9-9,6]**. Esto indica que más de un 60% de los pacientes con epilepsia no presentan crisis en el momento del estudio ni en los últimos 5 años, como era de esperar según la evolución natural de la enfermedad en los países desarrollados (Kwan y Sander, 2004).

Si extrapolamos los datos y tenemos en cuenta que la población española con 18 o más años a 1 de enero de 2014 es de 38.440.972 habitantes según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), en España habría 571.617 personas con epilepsia, de los cuales 222.573 corresponderían a pacientes con epilepsia activa.

A continuación analizaremos los datos obtenidos de forma específica y en respuesta a los objetivos planteados. Para su cálculo se ajustaron los resultados a la

población europea por edad y sexo con el fin de aumentar la calidad del estudio y poder comparar los resultados con el resto de países en el marco europeo. La prevalencia específica por grupos de edad, sexo y área geográfica fueron aplicadas a la epilepsia a lo largo de la vida, puesto que no obtuvimos suficientes casos para realizar un análisis en el caso de la epilepsia activa.

A. Prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida

Los datos obtenidos en el caso de la epilepsia a lo largo de la vida en nuestro país se situan dentro de los valores alcanzados en los estudios a nivel internacional, si bien se situa en el límite alto del rango en los países desarrollados tal y como argumentaremos en el siguiente apartado.

La prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida ha sido poco estudiada a lo largo de la literatura y escasamente el objetivo de la mayoría de los estudios realizados. En menor medida se exploran de forma simultánea la prevalencia de epilepsia activa y de epilepsia a lo largo de la vida (Bell et al., 2014). Es evidente que la mayor parte de los programas de salud y trabajos epidemiológicos se centran en la proporción de personas con epilepsia activa puesto que es la que va a consumir más recursos y la parte visible de la epilepsia, pero en la epilepsia no todo son los eventos epilépticos. El impacto negativo de la epilepsia es desproporcionado con respecto a la prevalencia de epilepsia activa, lo que implica que se trata de una enfermedad no sólo caracterizada por las crisis epilépticas, sino también por sus consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales, como se apunta en su propia definición (Fisher et al., 2005). En este sentido es fundamental tener en cuenta no sólo las cifras de epilepsia activa sino también las de epilepsia inactiva, y por tanto las cifras globales de epilepsia a lo largo de la vida.

Al igual que en otras enfermedades neurológicas los trastornos psiquiátricos son frecuentes en las personas con epilepsia, se estima que pueden aparecer hasta en un 20-50% (Karouni et al., 2010). Conocer esta relación entre epilepsia y comorbilidad psiquiátrica es fundamental puesto que puede tener implicaciones en el manejo y pronóstico, y además supone una carga sanitaria y socioeconómica adicional. La expresión más frecuente son los trastornos del ánimo, estimándose que hasta un 20-

50% de los pacientes con epilepsia no controlada y un 3-9% de aquellos con epilepsia controlada pueden presentar una depresión a lo largo de la vida (Jacoby et al., 1996). De todos estos trastornos el más frecuente y estudiado es la depresión. En este punto se ha propuesto la confluencia de varios factores etiológicos entre los que se encuentran factores farmacológicos derivados del uso de FAEs con efectos sobre el estado del ánimo y cognición (Kanner et al., 2012a), factores psicosociales entre los que destacan el estigma y las consecuencias psicológicas de la enfermedad (Thomas y Nair, 2011), y factores biológicos sobre un posible sustrato común entre la epilepsia y la depresión (Kanner et al., 2012b). Dentro del espectro de la epilepsia se ha encontrado que la depresión es más frecuente en la epilepsia focal y en concreto en la que afecta al lóbulo temporal (Piazzini et al., 2001). En diversos estudios se ha observado la influencia de la depresión sobre la calidad de vida de los pacientes incluso por encima de aspectos como la gravedad o frecuencia de las crisis (Boylan et al., 2004). Un aspecto fundamental a destacar es el mayor riesgo de suicidio que presentan los pacientes con epilepsia, como se muestra en un estudio poblacional danés en el que se obtuvo un riesgo 3 veces superior al de la población general (RR 3,17 [IC 95% 2,88-3,50]). El riesgo fue más alto en pacientes con comorbilidad psiquiátrica, pero al excluir a estos pacientes el riesgo continuaba siendo elevado y hasta dos veces mayor que en la población general (RR 1,99 [IC 95% 1,71-2,32]) (Christensen at al., 2007b).

Además de los trastornos psiquiátricos, la epilepsia se ha relacionado con otras patologías comórbidas que afectan la calidad de vida de los pacientes incluso más que las crisis. En un reciente estudio poblacional se ha encontrado un mayor riesgo de deterioro cognitivo (OR 28,1 [IC 95% 23,3-33,8]), ictus (OR 4,2, [IC 95% 4,1-4,4]), migraña (OR 3,37 [IC 95% 3,23-3,52]) o esclerosis múltiple (OR 2,25 [IC 95% 1,98-2,54]) en el ámbito neurológico, pero también de otras patologías entre las que se incluyen las enfermedades cardiovasculares (OR 1,97 [IC 95% 1,92-2,03]), anemia (OR 1,91 [IC 95% 1,86-1,96]), problemas respiratorios (OR 1,61 [IC 95% 1,57-1,65]) o gastrointestinales (OR 1,54 [IC 95% 1,50-1,58]) (Selassie et al., 2014).

Por otra parte, no podemos olvidar que gran parte de los pacientes con epilepsia no activa continuan recibiendo tratamiento con FAEs con el riesgo de efectos secundarios y merma en la calidad de vida que ello conlleva.

Según los resultados obtenidos en el estudio EPIBERIA, la prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida en nuestro país es de 14,87 casos por cada 1.000 habitantes y la de epilepsia inactiva es de 9,08 por 1000 habitantes, cifra no desdeñable esta última y que es importante tener en cuenta en el diseño de los planes de salud por todo lo argumentado previamente.

En nuestro estudio, se encontraron 22 casos de epilepsia, de los cuales 14 (63,6%) padecen epilepsia inactiva y 8 (36,4%) epilepsia activa. Respecto a la comorbilidad en nuestra muestra, 14 pacientes presentan otras patologías (63,6%), entre las cuales destacan tres pacientes con patología psiquiátrica (13,6%) y dos con patología cardíaca (9,1%). De estos, tan solo un paciente con patología psiquiátrica tipo trastorno de la personalidad presentaba epilepsia activa, mientras que los dos pacientes con depresión no han presentado crisis en al menos los últimos 5 años.

Por otro lado, todos los casos confirmados de epilepsia obtenidos en nuestro trabajo habían sido previamente diagnosticados y valorados por un neurólogo. No ha ocurrido lo mismo en otros estudios como por ejemplo en el Copiah County Study, estudio poblacional realizado en Estados Unidos empleando un cuestionario de cribado, en el que se encontró que el 7% de los casos que cumplían criterios de epilepsia no estaban previamente diagnosticados ni habían consultado por estos problemas (Haerer et al., 1986). Probablemente nuestos datos sean el resultado de la universalidad y cobertura de la sanidad española, así como de los avances en los últimos 30 años en el campo de la epileptología.

B. Prevalencia de epilepsia activa

La cifra de prevalencia de epilepsia activa obtenida en nuestro estudio se encuentra cercana a los valores estimados por otros estudios realizados en Europa, los cuales oscilan entre 2,7 (Reggio et al., 1996) y 10,9 (Josipovic-Jelic et al., 2011) por 1000 habitantes. Conocer este dato es fundamental y con ello situarnos en el marco europeo sin tener que extrapolar datos de países colindantes. La epilepsia tiene importantes repercusiones económicas por la atención sanitaria que requiere y la pérdida de productividad laboral que ocasiona. En concreto, la epilepsia activa, es la parte más

visible del problema y en la que se centran en mayor parte los esfuerzos sanitarios y socio-económicos. Estas cifras hacen de la epilepsia un problema importante en nuestro país y sobre el que habría que proveer los suficientes recursos sanitarios para hacerle frente. Además es una patología a tener en cuenta en todos los niveles sanitarios, siendo entre las patologías neurológicas una de las que más ingresos hospitalarios y visitas a urgencias conlleva (García-Ramos et al., 2011).

Según apuntan los trabajos realizados en España, el impacto socio-económico de la epilepsia es elevado. Un estudio sobre el coste de la epilepsia infantil durante el año 2000 concluyó que el gasto anual por paciente en los niños con epilepsia controlada fue de 334.143 pesetas (2.008,24 euros) mientras que en los niños con epilepsia no controlada era de 848.105 pesetas (5.097,21 euros) (Argumosa y Herranz, 2001). En población adulta (y en tratamiento con al menos 2 FAEs) se llevó a cabo otro estudio socio-económico que mostraba un coste anual por paciente de 4.964 euros en la epilepsia farmacorresistente y de 2.978 euros en la epilepsia controlada (Villanueva et al., 2013). A nivel europeo, se publicó un estudio en el que se calculaba que el gasto anual de la epilepsia en 2004 fue de 15.500 millones de euros, de los cuales 8.600 corresponderían a costes indirectos (Pugliatti et al., 2007). Otro trabajo realizado años después sobre el coste de las enfermedades neurológicas en Europa estima que el coste de la epilepsia en el año 2012 fue de unos 13.800 millones de euros (Olesen et al., 2012). En la situación actual y en un momento donde el gasto sanitario es creciente y se están aplicando medidas de control, es fundamental conocer los recursos que precisa cada patología.

No hemos podido confirmar con nuestro trabajo la sospecha de un aumento en las cifras de la prevalencia de la epilepsia en relación con los flujos migratorios desde países endémicos para patologías infecciosas con potencial epileptiforme como son la cisticercosis y malaria principalmente.

C. Prevalencia específica por sexo

Nuestro estudio refleja una prevalencia más elevada en mujeres pero sin diferencias estadísticamente significativas puesto que los intervalos de confianza se solapan. Los

valores de prevalencia ajustados a la población europea en varones y mujeres fueron respectivamente 12,44 [IC 95% 3,7-21,1] y 17,53 [IC 95% 8,9-26,1]. Los resultados al respecto a lo largo de la literatura sugieren un predominio en varones (Al Rajeh et al., 2001; Bash et al., 1997; Giuliani et al., 1992; Haerer et al., 1986; Hauser et al., 1991; Keränen et al., 1989; Linehan et al., 2010; Picot et al., 2008) pero en muchos de los trabajos las diferencias no son significativas (Burneo et al., 2005; De Graaf, 1974; Forsgren, 1992; Gallitto et al., 2005; Giussani et al., 2014b; Joensen, 1986; Maremmani et al., 1991; Syvertsen et al., 2015). Existen algunos estudios en los que se encontró una prevalencia mayor en mujeres como el trabajo realizado en Inglaterra por Goodridge y Shorvon (Goodridge y Shorvon, 1983) o el realizado en Bolivia por Nicoletti (Nicoletti et al., 1999). Un trabajo hondureño más reciente ofrece cifras más elevadas de prevalencia en mujeres pero al igual que el nuestro sin significación estadística (Medina et al., 2005).

D. Prevalencia específica por grupos de edad

Para nuestro estudio se definieron tres estratos de población constituidos por los intervalos de edad 18-39 años, 40-59 años y mayor o igual a 60 años, para los que no hemos obtenido diferencias significativas entre los tres grupos. La tendencia es mayor en el grupo más joven, seguido del grupo de mayor edad y siendo menor en el grupo intermedio, pero como hemos reflejado, los datos no son significativos. Otros trabajos realizados en países desarrollados han mostrado las mayores prevalencias en el grupo por encima de los 60 años (Brodie y Kwan, 2005; de la Court et al., 1996; Giussani et al., 2014a; Hauser et al., 1991; Luengo et al., 2001; Olaffson y Hauser, 1999; Rocca et al., 2001) pero nuestros resultados no apoyan estos datos.

E. Prevalencia específica por área geográfica

El área geográfica no parece influir en la prevalencia de la epilepsia según los hallazgos de nuestro trabajo, y aunque es cierto que los resultados obtenidos muestran leves diferencias, estas no alcanzan significación estadística. Las cifras de prevalencia obtenidas son mayores en el área de Sevilla, zona rural y con menor nivel económico. De forma opuesta, la zona con menores cifras de prevalencia ha sido la zona mixta

urbana-rural de Almería. El área urbana de Zaragoza ocupa la posición central. En algunos trabajos se han obtenido cifras de prevalencia más elevadas en zonas rurales (Banerjee et al., 2009; Jallon, 1997; Ngugi et al., 2010; Sander y Shorvon 1996;) pero no hemos podido confirmar estos datos con nuestro estudio.

F. Epilepsia farmacorresistente

Tan sólo se detectó un caso de epilepsia farmacorresistente en la muestra seleccionada, por lo que no pudimos obtener una cifra de prevalencia para este estrato de la epilepsia.

G. Tasa de respuesta

La tasa de respuesta obtenida ha sido muy alta al final del estudio con un porcentaje de pérdidas de tan solo el 2,58% (45 personas) en las fases de cribado y confirmación, lo que supone una cifra mucho menor de la estimada al inicio del estudio cuando se plantearon en el diseño unas pérdidas del 10%. Además, el porcentaje de rechazo a participar en la segunda fase ha sido muy bajo con tan sólo cuatro personas que se negaron a formar parte del estudio (0,23%). En los restantes 41 sujetos se insistió repetidamente pero finalmente no fue posible por varias razones (cambio de domicilio o teléfono, contacto sólo con familiar sin capacidad para informar, deterioro cognitivo o imposibilidad para establecer contacto).

Esta tasa de no respuesta tan baja es el resultado de la conjunción de varios factores entre los que se encuentran un buen diseño del estudio, aleatorización de la muestra, candidatos de reserva mediante proceso de aleatorización para las llamadas no respondidas, una buena estructura de la llamada telefónica, entrenamiento previo de los encuestadores, una fase de confirmación realizada por especialistas en el diagnóstico de la epilepsia, la credibilidad del estudio, el interés de la población en esta patología, y por último pero no menos importante, el entusiasmo de los investigadores en llevar a cabo este trabajo y conseguir la mayor cantidad de participantes posible.

4. Comparación de los resultados del estudio EPIBERIA con otros trabajos

Para elaborar este trabajo nos hemos apoyado en las principales revisiones publicadas acerca de la epidemiología de la epilepsia a nivel mundial (Banerjee et al., 2009; Begui y Hesdorffer, 2014; Bell y Sander, 2001; Bell et al., 2014; Jallon, 1997; Jallon, 2002; Ngugi et al., 2010; Sander y Shorvon, 1987; Sander y Shorvon, 1996; Sander, 2003). A nivel europeo, en el año 2005 Forsgren realiza una revisión de todos los trabajos sobre la materia publicados hasta ese momento en Europa (Forsgren et al., 2005), trabajo que ha servido de punto de partida para entender la situación en nuestro continente.

Con el objetivo de completar estas revisiones hemos llevado a cabo una búsqueda en PUBMED con los términos de búsqueda “epilepsy”, “active epilepsy”, “lifetime epilepsy”, “prevalence” y “epidemiology”, seleccionado aquellos artículos de interés. Además se revisó la bibliografía de los artículos seleccionados en busca de trabajos adecuados para el presente estudio.

Sander concluye en una revisión publicada en el año 2003 que la justificación es pequeña para realizar más estudios epidemiológicos transversales sobre la prevalencia de la epilepsia (Sander, 2003). Nuestra opinión difiere de esta puesto que si bien se han realizado múltiples trabajos a lo largo de la geografía mundial, todavía existen zonas como nuestro país en el que no disponemos de resultados que sean extrapolables a la población española. Además el rango aceptado por la mayoría de los autores abarca una prevalencia de epilepsia activa entre 4 y 10 casos por 1000 habitantes en los países desarrollados, rango amplio puesto que no es lo mismo una prevalencia de 4/1000 que una de 10/1000 habitantes. Si bien es cierto que las cifras obtenidas por nuestro estudio se encuentran en la horquilla de los resultados obtenidos en el resto de los países de Europa este dato solo podemos obtenerlo tras un estudio de estas características. Puesto que la población es dinámica será importante disponer de estos resultados para poder llevar a cabo futuras comparaciones. En los resultados obtenidos por el estudio EPIBERIA no hemos podido confirmar la hipótesis de un aumento de la prevalencia derivado del flujo de población emigrante desde zonas endémicas para patologías

infecciosas epileptogénicas, pero quizás en un futuro nuestro trabajo pueda servir como punto de partida para reevaluar esta cuestión.

4.1 Ámbito mundial

Las cifras obtenidas en el estudio EPIBERIA se encuentran dentro de los rangos esperados para un país desarrollado en el caso de la epilepsia activa. Respecto a la epilepsia a lo largo de la vida, cifras se situan en el límite alto de los países desarrollados y más cerca de los trabajos realizados en países menos desarrollados.

La horquilla de prevalencia de epilepsia activa en los países desarrollados se situa entre 4 y 10 casos por 1000 habitantes (Sander, 2003), mientras que la de epilepsia a lo largo de la vida se presupone superior aunque sus valores están peor definidos. La prevalencia de epilepsia activa obtenida en países desarrollados tanto mediante encuestas poblacionales como registros sanitarios ofrece unas cifras variables entre 2,7 por 1000 habitantes del estudio de Rochester en 1940 (Hauser et al., 1991) hasta 10,9 por cada 1000 habitantes en Croacia (Josipovic-Jelic et al., 2011). En los trabajos revisados hemos encontrado cifras de prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida que fluctúan entre 3,12 (Reggio et al., 1996) y 22,9 casos por cada 1000 habitantes (Brodtkorb y Sjaastad, 2008) en los países con mayor desarrollo económico. Si comparamos nuestro trabajo con uno de los estudios de referencia internacional como es el realizado en Rochester durante varias décadas, la prevalencia de epilepsia activa del estudio americano en 1980, el último año analizado, es similar a la nuestra (5,79 vs 6,8/1000) mientras que la de epilepsia a lo largo de la vida es inferior (14,87 vs 8,2/1000).

Siguiendo los resultados de los diferentes trabajos realizados a nivel mundial, diversos autores proponen que las cifras son dispares y más elevadas en los países en vías de desarrollo frente a aquellos desarrollados. Un metaanálisis publicado por Ngugi en 2010 estudia esta cuestión y llega a la conclusión de que la epilepsia es más frecuente en países en vías de desarrollo y dentro de estos se observa una asimetría entre zonas urbanas y rurales con mayor prevalencia en estas últimas (Ngugi et al., 2010). Para este estudio se estimó una mediana de la prevalencia para la *epilepsia a lo largo de la vida*

en los países desarrollados de 5,8 por 1000 habitantes (rango 2,7-12,4), mientras que en países en vías de desarrollo fue 10,3 por 1000 habitantes (2,8-37,7) en zonas urbanas y 15,4 por 1000 habitantes en zonas rurales (4,8-49,6). En este mismo estudio y respecto a la *epilepsia activa*, los datos difieren de los previos, con una mediana y rango en países desarrollados de 4,9 por 1000 habitantes (2,3-10,3), frente a los obtenidos en países en vías de desarrollo, donde se obtuvieron cifras en áreas urbanas de 5,9 por 1000 habitantes (3,4-10,2) y en áreas rurales de 12,7 por 1000 habitantes (3,5-45,4) (Ngugi et al., 2010). Si comparamos estos resultados con los del estudio EPIBERIA, podemos situar nuestra prevalencia de epilepsia activa cercana a la mediana tanto de los países desarrollados como a la mediana obtenida en las zonas urbanas de los países en vías de desarrollo, mientras que la prevalencia obtenida en nuestro trabajo respecto a la epilepsia a lo largo de la vida se situaría en el límite alto de los países desarrollados y más cerca quizás de los trabajos realizados en países menos desarrollados. Respecto a las diferentes áreas geográficas de nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la zona rural, mixta y urbana. Un trabajo posterior publicado por Bell y cols, el cual fue detallado en la introducción, no encuentra claras diferencias entre los resultados de los trabajos realizados en países desarrollados frente a los países en vías de desarrollo, clasificando los resultados según las diferentes áreas económicas (Bell et al., 2014).

La literatura brinda resultados superiores en los países situados en América Latina. En una revisión publicada por Burneo en 2005, se muestran cifras de prevalencia de la epilepsia que oscilan entre 6 y 44,3 casos por 1000 habitantes con una mediana de 17,8, mientras que las de epilepsia activa se situan entre 5,1 y 57 casos por cada 1000 habitantes con una mediana de 12,4 por cada 1000 habitantes (Burneo et al., 2005). En el continente africano las cosas no son muy diferentes. Preux y Druet-Cabanac analizan la epidemiología de la epilepsia en el África subsahariana encontrando una prevalencia de epilepsia entre 5,2 y 74,4 casos por 1000 habitantes sin especificar claramente si se refiere a epilepsia activa o a cifras globales (Preux y Druet-Cabanac, 2005).

Es arduo interpretar las diferencias obtenidas entre los países desarrollados y los que se encuentran en vías de desarrollo. Un problema de esta diferencia es que muchos de los estudios realizados en países en vías de desarrollo se han llevado a cabo a

pequeña escala y en pequeñas o seleccionadas poblaciones que podrían presentar tasas elevadas de etiología genética o enfermedades infecciosas y con ello sobreestimar la prevalencia (Sander y Shorvon 1996). Hay que tener también en cuenta que la falta de tratamiento, las infecciones cerebrales, la patología perinatal cerebral y los traumatismos craneoencefálicos son más frecuentes en zonas con menor desarrollo económico (Begui y Hesdorffer, 2014). Una de las principales razones argumentadas en la mayoría de los trabajos es la mayor tasa de infecciones del sistema nervioso central con capacidad epileptógena en países de Centro y Sudamérica así como de África (Del Brutto, 2012a; Preux y Druet-Cabanac, 2005). Además la metodología empleada para los estudios de prevalencia no es igual. Dada la infraestructura sanitaria de los países en vías de desarrollo y las dificultades para obtener datos de registros sanitarios, en la mayor parte de los estudios se emplean encuestas poblacionales, mientras que en los países desarrollados han sido realizados mediante revisión de registros sanitarios (Ngugi et al., 2010). Otro punto a considerar en esta comparación según nivel económico, es la mayor tasa de muerte prematura y el estigma social que implica la epilepsia en los países en vías de desarrollo (Begui y Hesdorffer, 2014).

En una revisión reciente del tema, Bell y cols proponen que el rango de prevalencia de epilepsia a lo largo del mundo podría ser similar, pero su comparación está limitada por la falta de estudios basados en encuestas poblacionales llevados a cabo en los países desarrollados y por las variaciones en la definición de la epilepsia activa (Bell et al., 2014). En este sentido estamos de acuerdo con la necesidad de realizar más estudios poblacionales que faciliten la comparación de los diferentes estudios, así como en unificar el término epilepsia activa. Además, los trabajos deberían seguir en general unas pautas más homogéneas de lo que se ha realizado hasta el momento para poder llegar así a conclusiones más firmes.

En la siguiente tabla mostramos los resultados de los trabajos revisados por nuestra parte, comparados con el estudio EPIBERIA. No se incluyen los trabajos europeos puesto que serán valorados con más profundidad a continuación. En Oceanía y para nuestro conocimiento no hemos encontrado ningún estudio sobre la prevalencia de la epilepsia.

Tabla 40. Estudios epidemiológicos: prevalencia de la epilepsia en América, África y Asia. Comparación de resultados con el Estudio EPIBERIA.

Referencia	Zona geográfica	Prevalencia ELV/1000 hab	Prevalencia EA/1000 hab	Ajustada a población
Norteamérica				
Mathai et al, 1968	Islas Mariana	3,4	2,3 (2,7)	EEUU 2000*
Haerer et al., 1986	Mississippi	10,43	6,78 (7,1)	EEUU 2000*
Hauser et al, 1991	Rochester, 1940	ND (2,9)	2,7 (2,7) 2,7 (2,7)	EEUU 1980 EEUU 2000*
Hauser et al, 1991	Rochester, 1950	ND (5,0)	4,4 (4,6) 4,4 (4,5)	EEUU 1980 EEUU 2000*
Hauser et al, 1991	Rochester, 1960	ND (6,5)	5,1 (5,4) 5,1 (5,5)	EEUU 1980 EEUU 2000*
Hauser et al, 1991	Rochester, 1970	ND (6,9)	5,4 (5,7) 5,4 (5,7)	EEUU 1980 EEUU 2000*
Hauser et al, 1991	Rochester, 1980	ND (8,2)	6,8 (6,8) 6,8 (7,1)	EEUU 1980 EEUU 2000*
Kelvin et al, 2007	Nueva York	6,0 (5,9)	5,2 (5,0)	EEUU 2000
Ferguson et al, 2008	Carolina del Sur	20,0	10,0	-
Parko y Thurman, 2009	Navajo Nation	18,6 (20,0)	9,2 (10,2)	EEUU 2000
Centro y Sudamérica				
Cruz et al, 1985	Ecuador (Quiroga)	27,0	17,1 (22,2)	EEUU 2000*
Gracia et al, 1988	Panamá (Panamá)	ND	22,5	-
Gracia et al, 1990	Panamá (Changuinola)	ND	57	-
Placencia et al, 1992	Ecuador (Sierra andina ecuatoriana)	19,5	8,0 (9,1)	EEUU 2000*
Lavados et al, 1992	Chile (El Salvador)	ND	17,7 (18,5) 17,7 (17,6)	Chile 1989 EEUU 2000*
Mendizabal et al, 1996	Guatemala (Suacite)	8,5	5,8	-
Basch et al, 1997	Ecuador (Paluguillo)	ND	22,6 (11,4) ¿?[a]	EEUU 2000*
Nicoletti et al, 1999	Bolivia (Cordillera)	12,3 (13,5)	11,1 (12,0) 11,1 (14,0)	WHO EEUU 2000*
García-Noval et al, 2001	Guatemala (El Jocote,Quesada)	29	17,9	-
Pradilla et al, 2002	Colombia (Bucaramanga, Piedecuesta, Aratoca)	22,7	ND	-
Borges et al, 2004	Brasil (Sao José do Rio Preto)	18,6	13,3	-
Montano et al, 2005	Perú (Matapalo)	32,1	16,6	-
Medina et al, 2005	Honduras	23,3	15,4 (16,0)	EEUU 2000*
Velez et al, 2006	Colombia	11,3	10,1	-
Melcon et al, 2007	Argentina (Junín)	6,2 (6,3)	3,8 (3,9) 3,8 (3,7)	WHO EEUU 2000*

Referencia	Zona geográfica	Prevalencia ELV/1000 hab	Prevalencia EA/1000 hab	Ajustada a población
Noronha et al, 2007	Brasil	9,2	5,4	Brasil 2000
África				
Osuntokun et al, 1982	Nigeria (Aiyete)	ND	37 (41)	EEUU 2000*
Sridharan et al, 1986	Libia (Benghazi)	ND	2,3 (1,9)	Alemania
Osuntokun et al, 1987	Nigeria (Igbo-Ora)	ND	5,3 (5,0) 5,3 (4,9)	EEUU 1970 EEUU 2000*
Rwiza et al, 1992	Tanzania (Ulanga)	11,4	10,2 (12,1) 10,2 (12,5)	EEUU 1970 EEUU 2000*
Attia-Romdhane et al,1993	Túnez (Kelibia)	ND	4,04 (3,64) 4,04 (3,9)	WHO EEUU 2000*
Kaiser et al, 1996	Uganda (Kabende)	ND	13 (11) 13 (9,2)	World EEUU 2000*
Birbeck y Kalichi, 2004	Zambia (Chikankata)	ND	12,5	-
Dent et al, 2005	Tanzania (Nachinwea)	ND	8,6 (7,4) 8,6 (6,8)	WHO EEUU 2000*
Winkler et al, 2009	Tanzania (Haydom)	11,2 (13,2)	8,7 (9,1)	WHO
Asia				
Li et al, 1985	China (6 ciudades)	4,57 (4,4)	ND	EEUU 1960
Bharucha et al, 1988	India (Bombay)	4,7	3,6 (3,6)	EEUU 2000*
Koul et al, 1988	India (Kashmir)	ND	2,47 (2,2)	EEUU 2000*
Aziz et al, 1997a	Pakistan (Karachi)	ND	9,98 (9,85) 9,98 (9,8)	EEUU 1960 EEUU 2000*
Aziz et al, 1997ª	Turquía (Anatolia)	ND	7,0 (7,14) 7,0 (6,6)	EEUU 1960 EEUU 2000*
Karaagac et al, 1999	Turquía (Silivri)	ND	10,2 (10,2)	EEUU 2000*
Radhakrishnan et al, 2000	India (Kerala)	ND	4,9 (4,7) 4,9 (4,4)	EEUU 1980 EEUU 2000*
Al Rajeh et al, 2001	Arabia Saudí (Thugbah)	ND	6,54 (5,1)	EEUU 2000*
Banerjee et al, 2010	India (Calcuta)	ND	5,9 (5,7)	WHO
ESTUDIO EPIBERIA	España (Almería,Sevilla, Zaragoza)	15,27 (14,87)	5,55 (5,79)	Europa 2010

Nota: *Los valores se expresan en sus valores crudos y entre paréntesis los ajustados a la población concreta empleada en cada trabajo* EA= epilepsia activa, ELV= epilepsia a lo largo de la vida, EEUU= Estados Unidos, ND= no disponible. *datos ajustados a la población norteamericana del año 2000 calculados en el trabajo de Banerjee et al., 2009. ¿?ª En este estudio se define la epilepsia activa como haber tenido crisis en los últimos 25 años o tomar tratamiento con FAEs

.

4.2 Ámbito europeo

Si no tenemos en cuenta consideraciones metodológicas e incluimos tanto estudios basados en encuestas poblacionales como en registros sanitarios, la horquilla en la que se ubica la prevalencia cruda de epilepsia a lo largo de la vida en Europa según los diferentes trabajos publicados se situa entre 3,21 (Reggio et al., 1996) y 22,9 (Brodtkorb y Sjaastad, 2008) casos por 1000 habitantes, con una mediana de 7 por cada 1000 habitantes. En el caso de la de epilepsia activa fluctua entre 2,71 (Reggio et al., 1996) y 10,9 (Josipovic-Jelic et al., 2011) casos por 1000 habitantes, situándose la mediana en 5,3 por cada 1000 habitantes. Los datos obtenidos en nuestro estudio se ajustan a lo publicado hasta el momento para poblaciones europeas similares en el caso de la epilepsia activa, situándose la prevalencia de la epilepsia a lo largo de la vida en el límite alto. En la tabla 41 y figura 39 mostramos los resultados de los trabajos europeos revisados a lo largo de nuestro trabajo, comparados con el estudio EPIBERIA.

La principal metodología empleada en los estudios epidemiológicos sobre la epilepsia en Europa es la revisión y análisis de registros sanitarios, al igual que en el resto de países desarrollados. Si comparamos los resultados obtenidos según ambos métodos, las cifras crudas se sitúan en 2,71-6,7 por 1000 habitantes para la prevalencia de la epilepsia activa (mediana 5/1000 habitantes) y 3,21-22,9 en el caso de la epilepsia a lo largo de la vida (mediana 3,3/1000 habitantes) según los datos obtenidos a través de encuestas poblacionales, excluyendo el trabajo holandés realizado en una población a partir de los 55 años (de la Court et al., 1996). Los trabajos basados en registros sanitarios aportan cifras que varían entre 3,13-10,9 por 1000 habitantes para la epilepsia activa (mediana 5,3/1000 habitantes) y 3,5-17,0 por 1000 habitantes para la epilepsia a lo largo de la vida (mediana 7/1000 habitantes). Mostramos las principales características de los trabajos europeos atendiendo a su metodología en las tablas 42 y 43. En este trabajo no se han analizado los estudios europeos que incluyen solo niños

Para definir tanto la epilepsia como la epilepsia activa hemos utilizado los criterios de la ILAE del año 1993 (Commission of Epidemiology and Prognosis of the ILAE, 1993), de manera similar a otros estudios europeos (Bielen et al., 2007; Brodtkorb y Sjaastad, 2008; de la Court et al., 1996; Gallitto et al., 2005; Guekht et al., 2010; Oun et al., 2003).

Pero no ocurre lo mismo en todos los trabajos realizados en Europa. El criterio para definir la epilepsia es homogéno e incluye la premisa de haber presentado al menos dos crisis no provocadas separadas más de 24 horas, aunque en algún trabajo se ha considerado la posibilidad de incluir una única crisis con alto riesgo de recurrencia, como por ejemplo en el trabajo de Picot en el cual se realiza un análisis del criterio clásico de epilepsia y del más moderno de forma individualizada con lo que se facilita su interpretación (Picot et al., 2008).

El caso de la epilepsia activa es más controvertido. Muchos trabajos europeos incluyen en este concepto no solo la definición tradicional de la ILAE en la que se incluyen personas que hayan presentado crisis en los últimos 5 años (Commission of Epidemiology and Prognosis of the ILAE, 1993), sino también aquellos que continúan en tratamiento con fármacos antiepilépticos aunque no hayan presentado crisis en los últimos años (Cossu et al., 2012; Forsgren, 1992; García-Martín et al., 2012; Granieri et al., 1983; Giuliani et al., 1992; Josipovic-Jelic et al., 2011; Keränen et al., 1989; Maremmani et al., 1991; Olafsson y Hauser, 1999; Picot et al., 2008; Syvertsen et al., 2015). Por otro lado, otros trabajos reducen el intervalo de tiempo y solo consideran activa la epilepsia si ha tenido crisis en el último año (Olaffson y Hauser, 1999) o en los dos últimos años (Cockerell et al., 1995; Goodridge y Shorvon, 1983). Dos trabajos basados en encuestas poblacionales llevados a cabo en Sicilia y que forman parte del SNES Proyect incluyen pacientes con crisis en los últimos 5 años si están tomando tratamiento, pero si no lo están tomando solo se considera epilepsia activa el haber tenido crisis en el último año (Reggio et al., 1996; Rocca et al., 2001).-El trabajo llevado a cabo en Dinamarca por Christensen y cols incluye pacientes con diagnóstico de epilepsia en los últimos 5 años sin especificar si se trata de epilepsia activa o no (Christensen et al., 2007a). Este punto dificulta la comparación de los resultados puesto que el criterio de selección no es el mismo.

Además y como ocurre con la gran mayoría de los trabajos epidemiológicos en epilepsia a nivel mundial, la epilepsia a lo largo de la vida se considera en escasos trabajos europeos y adquiere gran protagonismo la epilepsia activa. Paradójicamente, en alguno de estos trabajos se ha analizado el número de pacientes con epilepsia a lo

largo de la vida aunque después no se ofrecen los resultados de la prevalencia (Brodtkorb y Sjaastad, 2008; Gallito et al., 2005; Keränen et al., 1989).

Tal y como hemos realizado en nuestro trabajo, Forsgren destaca la importancia de estandarizar los datos a la población europea para poder comparar los resultados entre sí (Forsgren et al., 2005). En este sentido la tendencia es variable, en algunos trabajos se exponen los resultados de forma cruda (Brodtkorb y Sjaastad, 2008; Cockerell et al., 1995; Christensen et al, 2007a; De Graaf, 1974; Giuliani et al., 1992; Goodridge y Shorvon, 1983; Joensen, 1986; Rocca et al., 2001; Syvertsen et al., 2015), mientras que en otros se ajusta a la población del propio país (Cossu et al., 2012; Gallitto et al., 2005; Granieri et al., 1983; Giussani et al., 2014a ; Giussani et al., 2014b ; Keränen et al., 1989; Maremmani et al., 1991; Picot et al., 2008; Reggio et al., 1996), a la europea (Bielen et al., 2007; Cossu et al., 2012; Guekht et al., 2010; Josipovic-Jelic et al., 2011; Oun et al., 2003) y también a la población americana (Forsgren, 1992; Olafsson y Hauser, 1999; Oun et al., 2003; Picot et al., 2008) o mundial (Bielen et al., 2007; Giussani et al., 2014a ; Josipovic-Jelic et al., 2011).

Si analizamos los datos según la zona en la que fueron desarrollados, la mayor parte de los trabajos han sido llevados a cabo en zonas geográficamente reducidas. Existen algunos trabajos como el nuestro cuyas características de la población escogida hacen que sus autores los consideran representativos del país en el que se ha realizado, como son los estudios realizados en Italia (Giussani et al., 2014b), Dinamarca (Christensen et al., 2007a), Croacia (Bielen et al., 2007) y Rusia (Guekht et al., 2010). Con excepción del nuestro, todos estos trabajos se basan en la revisión de registros sanitarios.

A lo largo de las últimas décadas, Sicilia ha sido un lugar importante de producción de estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de la epilepsia. Hasta la fecha dos estudios poblacionales basados en encuestas (Reggio et al., 1996; Rocca et al., 2001) y uno basado en registros sanitarios (Gallitto et al., 2005) han sido llevados a cabo en la población siciliana, arrojando los resultados más bajos de todos los trabajos europeos publicados hasta el momento. El principal problema para extrapolar e interpretar los datos obtenidos en estos trabajos es que la población está limitada a un grupo reducido y concreto que habita en una isla cuyas características probablemente

sean más homogéneas que el resto de poblaciones y no representen a la población general.

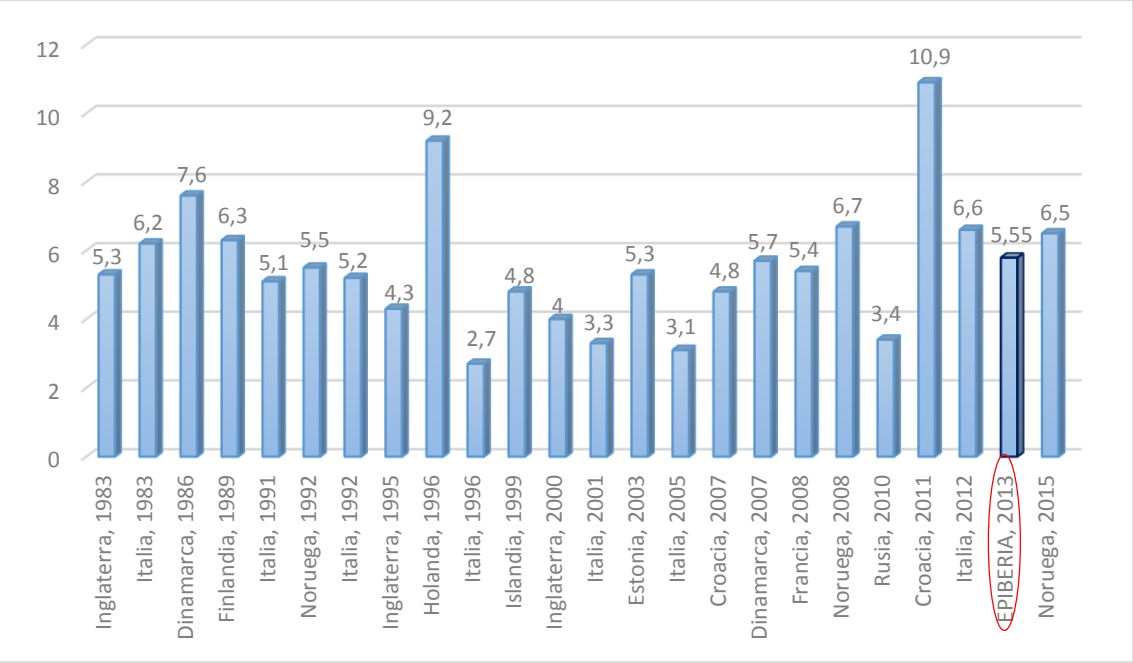
Tabla 41. Estudios epidemiológicos: prevalencia de la epilepsia en Europa. Comparación de resultados con el Estudio EPIBERIA.

Referencia	Zona geográfica	Prevalencia ELV/1000 hab	Prevalencia EA/1000 hab	Ajustada a población
De Graaf, 1974	Noruega (Región de Troms y Finnmark)	3,5 (3,6)	ND	EEUU 2000*
Goodridge y Shorvon, 1983	Inglaterra (Tonbridge)	17,0	5,3	-
Granieri et al, 1983	Italia (Copparo)	ND	6,2 (6,4) 6,2 (6,3)	Italia EEUU 2000*
Joensen, 1986	Dinamarca (Islas Faroe)	ND	7,6 (7,7)	EEUU 2000
Keränen et al, 1989	Finlandia (KUCH District)	7,0	6,3 (6,3)	Finlandia 1979
Maremmani et al, 1991	Italia (Toscana)	ND	5,1 (5,2)	EEUU 2000*
Forsgren, 1992	Noruega	ND	5,53 (5,66)	EEUU 1980
Giuliani et al, 1992	Italia (Las Marcas)	ND	5,2 (5,3)	EEUU 2000*
Cockerell et al, 1995	Inglaterra (Tonbridge)	17,0	4,3	-
De la Court et al, 1996	Holanda (Rotterdam)	15,3	9,2	-
Reggio et al, 1996	Italia (Riposto, Sicilia)	3,21	2,71 (2,74) 2,71 (2,7)	Italia 1981 EEUU 2000*
Olafsson y Hauser, 1999	Islandia	ND	4,8 (4,8) 4,8 (4,3)	EEUU 1980 EEUU 2000
MacDonald et al, 2000	Inglaterra (Londres)	ND	-(4)	Reino Unido 1991
Rocca et al, 2001	Italia (Sicilia)	4,53	3,3 (3,3)	EEUU 2000*
Öun et al, 2003	Estonia (Tartu)	ND	5,3 (5,3) 5,3 (5,4)	EEUU 1970 Europa
Gallitto et al, 2005	Italia (Islas Eolias, Sicilia)	3,5	3,13 (3,01) 3,13 (3,0)	Italia 2001 EEUU 2000*
Bielen et al, 2007	Croacia	ND	4,8 (4,9) 4,8 (4,8)	Europa EEUU 2000*
Christensen et al, 2007a	Dinamarca	ND	5,7	-
Picot et al, 2008	Francia (Béziers)	6,06 (6,48) 6,06 (6,40)	5,39	Francia 1990 EEUU 1998
Brodtkorb y Sjaastad, 2008	Noruega (Vaga)	22,9	6,7	-
Linehan et al, 2010	Irlanda	10	ND	-
Ghekht et al, 2010	Rusia	ND	- (3,40)	Europa
Josipovic-Jelic et al, 2011	Croacia (Sibenik-Knin)	ND	10,9 (10,2)	Europa 2001
Cossu et al, 2012	Italia (Cerdeña)	ND	6,62 (6,64) 6,62 (6,59)	Italia 2007 Europa
Giussani et al, 2014a	Italia (Lecco)	4,57 (4,30) 4,57 (3,79)	ND	Italia 2001 Mundial 2001

Referencia	Zona geográfica	Prevalencia ELV/1000 hab	Prevalencia EA/1000 hab	Ajustada a población
Giussani et al, 2014b	Italia	7,9 (8,2)	ND	Italia 2011
Syvertsen et al, 2015	Noruega (Buskerud County)	ND	6,5	-
ESTUDIO EPIBERIA	España (Almería,Sevilla, Zaragoza)	15,27 (14,87)	5,55 (5,79)	Europa 2010

Nota: *Los valores se expresan en sus valores crudos y entre paréntesis los ajustados a la población concreta empleada en cada trabajo*. EA= epilepsia activa, ELV= epilepsia a lo largo de la vida, EEUU= Estados Unidos, ND= no disponible. *datos ajustados a la población norteamericana del año 2000 calculados en el trabajo de Banerjee et al., 2009

Figura 39. Prevalencia de epilepsia activa en Europa (expresado por cada 1000 habitantes)



Comparar los resultados obtenidos en el estudio EPIBERIA con otros trabajos europeos respecto al sexo y la edad es difícil puesto que pocos incluyen estos datos referidos a la prevalencia de la epilepsia a lo largo de la vida como es nuestro caso, mayoritariamente se ofrecen aquellos relacionados con la epilepsia activa. A lo largo de las siguientes líneas indicaremos al lado de cada referencia bibliográfica si se refiere a epilepsia activa (EA) o epilepsia a lo largo de la vida (ELV).

En cuanto al **sexo**, tan solo hemos encontrado dos trabajos italianos que analizan la prevalencia de ELV específica para el sexo, obteniendo ambos una prevalencia mayor en el grupo de los varones pero sin significación estadística (Giussani et al., 2014a ELV; Giussani et al., 2014b ELV). Si comparamos con los datos obtenidos para la epilepsia activa, nuestro trabajo no coincide con la mayor parte de los estudios en los que se considera una mayor frecuencia entre los varones (Bielen et al., 2007 EA; Granieri et al., 1983 EA; Guekht et al., 2010 EA; Giuliani et al., 1992 EA; Keränen et al., 1989 EA; Sander y Shorvon, 1987) aunque es cierto que varios trabajos muestran cifras más elevadas en varones pero sin alcanzar significación estadística (Giussani et al., 2014a ELV; Giussani et al., 2014b ELV; Joensen et al., 1986 EA; Josipovic-Jelic et al., 2011 EA; Maremmani et al., 1991 EA; Oun et al., 2003 EA; Syvertsen et al., 2015 EA) o no muestran los intervalos de confianza (Olafsson y Hauser, 1999 EA; Rocca et al., 2001 EA). En nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas pero si una tendencia mayor en el grupo de las mujeres, dato que se ha obtenido también en otros trabajos europeos pero ambos han sido referidos a la epilepsia activa (Cossu et al., 2012 EA; Gallito et al., 2005 EA).

Respecto a la **edad**, no hemos obtenido diferencias significativas entre los tres estratos de edad escogidos en nuestro trabajo. Comparando con otros estudios que analizan la ELV, esto es variable. Las cifras de prevalencia en la edad media se muestran estables, para después aumentar (Giussani et al., 2014a ELV; Giussani et al., 2014b ELV) o disminuir (De Graaf, 1974 ELV; Picot et al., 2008 ELV). En los trabajos que analizan la epilepsia activa, los valores también son variables. Algunos estudios muestran las mayores prevalencias en el grupo de edades más avanzadas habitualmente por encima de los 60 años (Cossu et al., 2012 EA; Cockerell et al., 1995 EA; De la Court et al., 1996; Guekht et al., 2010 EA; Josipovic-Jelic et al., 2011 EA; Giuliani et al., 1992 EA; Olafsson y Hauser, 1999 EA; Syvertsen et al., 2015 EA), mientras que otros han mostrado una prevalencia más baja en edades más avanzadas (Granieri et al., 1983 EA; Keränen et al., 1989 EA; Forsgren, 1992 EA; Gallitto et al., 2005 EA; Oun et al., 2003 EA; Reggio et al., 1996 EA).

A. Trabajos basados en encuestas poblacionales

Independientemente del estudio EPIBERIA, en Europa se han realizado tan sólo cuatro estudios epidemiológicos cuya metodología se base en el empleo de encuestas poblacionales (Brodtkorb y Sjaastad, 2008; De la Court et al., 1996; Reggio et al., 1996; Rocca et al., 2001), uno de ellos estudiando tan solo las edades más avanzadas (De la Court et al., 1996). En la tabla 42 mostramos las principales características comparadas con las de nuestro trabajo.

De la Court y cols realizaron un trabajo como parte del Estudio Rotterdam en el que se centraron en la epilepsia en las edades avanzadas. Es un trabajo interesante que muestra como las cifras de epilepsia activa aumentan con la edad (De la Court et al., 1996).

En Sicilia dos trabajos fueron realizados con cinco años de diferencia como parte del SNES Project empleando en ambos el cuestionario validado por Meneghini (Meneghini et al., 1991) y con una buena metodología. En ambos se obtuvieron las cifras más bajas de prevalencia obtenidas en Europa, siendo algo más elevadas en el segundo trabajo (Rocca et al., 2001).

El trabajo realizado por Brodtkorb y Sjaastad parte de un problema principal y es que su objetivo no es el diagnóstico de epilepsia sino de migraña. Además en el cuestionario de cribado se incluyó una única pregunta muy general y con la que es posible obviar muchos tipos de crisis “have you ever had convulsions, epileptic fits or other epileptic symptoms?” lo que hace sus resultados escasamente extrapolables (Brodtkorb y Sjaastad, 2008). Por otra parte, en los resultados ofrecen la prevalencia de epilepsia activa (6,7 casos por 1000 habitantes) y la prevalencia de sujetos en tratamiento con fármacos antiepilépticos (11,7 casos por 1000 habitantes) pero, y a pesar de haber calculado el número de personas con epilepsia en global, no aportan los resultados de la prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida. A partir de los datos arrojados por el estudio es posible calcular una prevalencia cruda de 22,9 casos por 1000 habitantes, el dato más elevado de todos los trabajos realizados en Europa y en global en el mundo desarrollado.

Tabla 42. Estudios realizados en Europa con una metodología basada en encuestas poblacionales comparados con el estudio EPIBERIA

Zona geográfica	Referencia	Poblacion	Hábitat	Edad inclusión	Número casos Total/activa	Prevalencia epilepsia LV /1000 hab	Prevalencia epilepsia activa/1000 hab	Sexo	Edad
Ommoord, Rotterdam (Holanda)	De la Court et al., 1996	5.559	Suburbio de Rotterdam	55-95 años	85 / 51	15,3	9,2	EA y ELV: cifras absolutas mayores en varones pero no aportan IC	EA: aumenta con la edad
Riposto, Sicilia (Italia)	Reggio et al., 1996	10.543	Semiurbano	Todas	32 / 27	3,21 (cruda)	2,71 (cruda) 2,64 (estandarizada población italiana 1981)	EA: M=V	EA: Disminuye a partir 49 años
Sicilia (Italia)	Rocca et al., 2001	26.692	Semiurbano	Todas	111 / 81	No expresada; 4,53 (cruda)	3,3 (cruda)	EA: M=V (3,2 y 3,5 respect, no aportan IC)	ELV: no diferencias EA: Más elevadas 5-9 años y 40-49 años, disminuye a a partir de los 49 años (no aportan IC)
Vaga (Noruega)	Brodtkorb y Sjaastad, 2008	1.793	Rural	18-65 años	41/12	No expresada; 22,9 (cruda) Casos en tratamiento con FAEs: 11,2 (cruda)	6,7 (cruda)	ND	ND
Almería, Sevilla y	Estudio EPIBERIA	648.016 (1.741)*	Mixta (urbana – rural)	≥ 18 años	22/8	15,27 (cruda)	5,55 (cruda)	ELV: M=V (> mujeres pero no	ELV: No diferencias

Zona geográfica	Referencia	Poblacion	Hábitat	Edad inclusión	Número casos Total/activa	Prevalencia epilepsia LV /1000 hab	Prevalencia epilepsia activa/1000 hab	Sexo	Edad
Zaragoza (España)						14,87 (estandarizada población europea 2010)	5,79 (estandarizada población europea 2010)	estadistic significativo)	

Nota: * La base poblacional del estudio EPIBERIA incluye 648.016 personas. Entre paréntesis se presenta la muestra seleccionada con el objetivo de reducir el campo y hacer el estudio factible.

LV = a lo largo de la vida, M = mujer, V = varón, IC = intervalo de confianza, ND = no disponible

B. Trabajos basados en registros sanitarios

En los diversos estudios llevados a cabo en Europa se han empleado múltiples medios para obtener la información mediante el análisis de las bases de datos y archivos disponibles, incluyendo ingresos hospitalarios, consultas en los servicios de emergencias, prescripción de fármacos antiepilépticos, realización de pruebas complementarias relacionadas con la epilepsia, códigos específicos asignados a la epilepsia en sus diferentes modalidades, miembros de sociedades de epilepsia, así como el seguimiento en consultas de neurología, de epilepsia, de pediatría y de medicina general. Habitualmente y con el objetivo de detectar la mayor cantidad de sujetos afectos posible, se emplea una combinación de los anteriores, según los recursos de la zona escogida y el diseño del trabajo. Algunos países disponen de registros nacionales de enfermedades en los que poder extraer los datos y simplificar el trabajo, como es el caso de Italia (Giussani et al., 2014), Irlanda (Linehan et al., 2010) o Dinamarca (Christensen et al., 2007a), pero la mayor parte de los trabajos se basan en el análisis de los pacientes valorados en una determinada área sanitaria a través de la búsqueda en diversas fuentes de información. El registro de estos datos requiere una infraestructura que habitualmente no está disponible en los países en vías de desarrollo por lo que no es un método útil en estos (Ngugi et al., 2010). En España no disponemos de registros nacionales ni regionales de enfermedades por lo que es muy complicado y costoso llevar a cabo un estudio poblacional que pretenda ser representativo de la población general basado en el análisis de registros sanitarios.

El ejemplo más claro del uso de varios métodos para detectar pacientes con epilepsia es el del trabajo de Linehan y cols realizado en Irlanda, en el que se utilizó una encuesta en 39.000 hogares en la que se preguntaba una única cuestión acerca de si su médico le habia dicho que tenía epilepsia. Además se revisaron las bases de datos disponibles sobre la prescripción de FAEs, así como los registros sanitarios de atención primaria, medicina especializada y registros hospitalarios (Linehan et al., 2010). Finalmente los resultados expresados acerca de la prevalencia de la epilepsia a lo largo de la vida son los obtenidos a través del cuestionario, mientras que la epilepsia tratada se obtiene de las prescripciones de fármacos. No hemos incluido este trabajo en el

apartado anterior puesto que emplea varios métodos y además la pregunta empleada parece poco sensible para detectar casos no diagnosticados de epilepsia.

La toma de fármacos antiepilépticos ha sido empleada en múltiples estudios como marcador de epilepsia activa aunque el paciente no haya presentado crisis en los últimos años (Cossu et al., 2012; Forsgren, 1992; García-Martin et al., 2012; Hauser et al., 1991; Josipovic-Jelic et al., 2011; Keränen et al., 1989; Luengo et al., 2001; Maremmani et al., 1991; Olafsson y Hauser, 1999; Oun et al., 2003; Ochoa Sangrador y Palencia Luances, 1991). Varios trabajos realizados en Italia durante los años 80 y 90 analizan el valor del uso del consumo de fármacos antiepilépticos para detectar epilepsia considerándolo una buena fuente de información, pero destacan que este tipo de estudios podrán realizarse únicamente en zonas en las que estén registradas las prescripciones médicas o la venta de los fármacos, y teniendo en cuenta los pacientes que consumen este tipo de tratamiento para otras patologías (Begui et al., 1991; Giuliani et al., 1992).

En la tabla 43 mostramos los resultados de los trabajos basados en el análisis de registros sanitarios con sus principales características comparadas con los resultados del estudio EPIBERIA.

Como ya se ha comentado previamente, la mayor parte de los trabajos están realizados en los países del norte de Europa e Italia. En el entorno de la Península Ibérica tan solo el trabajo de Picot se situa geográficamente cercano cuyos resultados fueron inferiores a los obtenidos en el estudio EPIBERIA (Picot et al., 2008).

Entre los datos obtenidos llama la atención la diferencia entre los dos estudios croatas. La prevalencia de epilepsia activa estimada y ajustada a la población europea en Croacia en el año 2011 fue de 10,2 (Josipovic-Jelic et al., 2011), dato que contrasta con la obtenida en un estudio anterior en la que se situaba en 4,9 por 1000 habitantes (Bielen et al., 2007). Los autores del trabajo más reciente relacionan estos hallazgos con el mayor grado de pobreza en esta zona, mientras que el trabajo de Bielen incluía pacientes de varias regiones croatas.

Tabla 43. Estudios realizados en Europa con una metodología basada en registros sanitarios comparados con el estudio EPIBERIA

Zona geográfica	Referencia	Poblacion	Hábitat	Edad inclusión	Número casos Total/activa	Prevalencia epilepsia LV /1000 hab	Prevalencia epilepsia activa/1000 hab	Sexo	Edad
Región de Troms y Finnmark (Noruega)	De Graaf, 1974	213.116	Rural	Todas	749/ND	3,5 (cruda)	ND	ELV: V=M	ELV: más frecuente 0-20 años, disminuye con la edad
Tonbridge (Inglaterra)	Goodridge y Shorvon, 1983	6.000	Urbano	Todas	ND 122 (incluyendo crisis aisladas)	17,0 (cruda)	5,3 (cruda)	M>V (incluyendo crisis aisladas)	ND
Copparo (Italia)	Granieri et al., 1983	45.153	Mixto	Todas	ND/278	ND	6,2 (cruda) 6,4 (estandarizada población italiana)	EA: V>M	EA: mayor 10-19 años,disminuye a partir 60 años
Islas Faroe (Dinamarca)	Joensen, 1986	43.609	Rural	Todas	ND/333	ND	7,6 (cruda)	EA: V=M (> varones pero no estadistic significativo)	EA: mayor 10-39 años
KUCH district (Finlandia)	Keränen et al., 1989	196.065	Mixto (urbano-rural)	>15 años	1375/1233	No la calculan; 7,0 (cruda)	6,3 6,3 (estandarizada población Finlandia 1979)	EA: V>M	EA: disminuye a partir 70 años
Toscana (Italia)	Maremmani et al., 1991	9.952	Rural	Todas	ND/51	ND	5,1 (cruda) 5,2 (ajustada población Italia 1981)	EA: V=M (> varones pero no	EA: No diferencias

Zona geográfica	Referencia	Poblacion	Hábitat	Edad inclusión	Número casos Total/activa	Prevalencia epilepsia LV /1000 hab	Prevalencia epilepsia activa/1000 hab	Sexo	Edad
								estadistic significativo)	
Noruega	Forsgren, 1992	129.005		≥ 17 años	ND / 713	ND	5,53 (cruda) 5,66 (ajustada población EEUU 1980)	EA: V=M	EA: disminuye a partir 70 años
Región Las Marcas (Italia)	Giuliani et al., 1992	45.258		Todas	ND/235	ND	5,2 (cruda)	EA: V>M	EA: mayor 10-19 años y >60 años
Tonbridge (Inglaterra)	Cockerell et al., 1995	6.000	Urbano	Todas	ND 126 (incluyendo crisis únicas)	17,0	4,3	M>V (incluyendo crisis únicas)	EA: mayor a partir 60 años
Islandia	Olafsson y Hauser, 1999	89.656	Rural	Todas	ND/428	ND	4,8 (cruda) 4,8 (ajustada población EEUU 1980)	EA: V>M (5,1:4,4, no aporta IC)	EA: aumenta con edad pico ≥75 años
Londres (Inglaterra)	MacDonald et al, 2000	27.658	Urbano	Todas	ND	ND	4 (ajustada población Reino Unido 1996)	ND	ND
Tartu (Estonia)	Oun et al., 2003	75.245	Urbano	≥ 20 años	ND/396	ND	5,3 (cruda) 5,3 (estandarizada población EEUU 1970) 5,4 (estandarizada población europea)	EA: V=M (> varones pero no estadistic significativo)	EA: disminuye a partir 70 años

Zona geográfica	Referencia	Poblacion	Hábitat	Edad inclusión	Número casos Total/activa	Prevalencia epilepsia LV /1000 hab	Prevalencia epilepsia activa/1000 hab	Sexo	Edad
Islas Eolias, Sicilia (Italia)	Gallitto et al., 2005	13.431	Rural	≥ 5 años	47/42	No la calculan; 3,5 (cruda)	3,13 (cruda) 3,01 (estandarizada población italiana 2001)	EA: V=M (> mujeres pero no estadistic significativo)	EA: mayor 5-14 años y 65-74 años.
Croacia	Bielen et al., 2007	212.069	Mixto (urbano-rural)	Todas	ND/1022	ND	4,8 (cruda) 4,9 (ajustada población europea) 5,0 (ajustada población mundial WHO)	EA: V>M	EA: menor 0-7 años, mayor 8-18 años, resto estable
Dinamarca	Christensen et al, 2007a	6.543.341	Mixto (urbano-rural)	Todas	28.303		5,7 ¿?	¿?	¿?
Béziers (Francia)	Picot et al., 2008	59.407		≥ 16 años	360 / 295 (incluye sólo pacientes tratados)	6,06 (cruda) 6,48 (ajustada población Francia 1990) 6,40 (ajustada población US 1998)	5,39 (ajustada a la edad)	ELV: V>M	ELV: Dos picos 25-49 años y 70-75 años, disminuye a partir 75 años
Irlanda*	Linehan et al., 2010			≥ 18 años	ND	ELV: 10 Epilepsia tratada: 8,3 (2002), 9,0 (2005)	ND	Epilepsia tratada: V>M	Epilepsia tratada: aumenta con la edad
Rusia	Guekht et al., 2010	517.624	Mixto (urbano-rural)	≥ 14 años	ND/1753	ND	3,40 (ajustada población europea)	EA: V>M	EA: Más frecuente 50-59 años

Zona geográfica	Referencia	Poblacion	Hábitat	Edad inclusión	Número casos Total/activa	Prevalencia epilepsia LV /1000 hab	Prevalencia epilepsia activa/1000 hab	Sexo	Edad
Sibenik-Knin (Croacia)	Josipovic-Jelic et al., 2011	112.871		Todas	ND/1228	ND	10,9 (cruda) 10,2 (ajustada población europea 2001) 9,9 (ajustada población mundial WHO 2001)	EA: V=M (> varones pero no estadistic significativo)	EA: mayor ≥ 60 años
Cerdeña (Italia)	Cossu et al., 2012	333.576		Todas	ND/ 2209	ND	6,62 (cruda) 6,64 (estandarizada población italiana 2007) 6,59 (estandarizada población europea)	EA: V=M (> mujeres pero no estadistic significativo)	EA: mayor >70 años
Lecco (Italia)	Giussani et al., 2014a	329.386		>14 años	1504/ND	4,57 (cruda) 4,42 (ajustada) 4,30 (estandarizada población italiana 2001) 3,79 (estandarizada a población mundial 2000)	ND	ELV: V=M (> varones pero no estadistic significativo)	ELV: >75 años
Italia	Giussani et al., 2014b	912.458	Mixto (urbano-rural)	Todas	7508/ND	7,9 (cruda) 8,20 (estandarizada población italiana 2011)	ND	ELV: V=M (> varones pero no estadistic significativo)	ELV: dos picos <25 años y >75 años

Zona geográfica	**Referencia**	**Poblacion**	**Hábitat**	**Edad inclusión**	**Número casos** **Total/activa**	**Prevalencia epilepsia LV /1000 hab**	**Prevalencia epilepsia activa/1000 hab**	**Sexo**	**Edad**
Buskerud County (Noruega)	Syvertsen et al., 2015	272.228	Mixto (urbano-rural)	Todas	ND / 1771	ND	6,5	EA: V=M (> varones pero no estadistic significativo)	EA: dos picos 10-14 años y >60 años
Almería, Sevilla y Zaragoza (España)	Estudio EPIBERIA	648.016 (1.741)*	Mixto (urbano-rural)	≥ 18 años	22/8	15,27 (cruda) 14,87 (estandarizada población europea 2010)	5,55 (cruda) 5,79 (estandarizada población europea 2010)	ELV: M=V (> mujeres pero no estadistic significativo)	ELV: Sin diferencias

Nota: * La base poblacional del estudio EPIBERIA incluye 648.016 personas. Entre paréntesis se presenta la muestra seleccionada con el objetivo de reducir el campo y hacer el estudio factible.

LV = a lo largo de la vida, M = mujeres, V = varones, ND = no disponible, EEUU= Estados Unidos * metodología mixta

4.2 Ámbito español

Para nuestro conocimiento, en España se han realizado escasos estudios epidemiológicos sobre la epilepsia, como ya se mencionó en la introducción, y en concreto sólo dos en población adulta (Garcia-Martín et al., 2012; Luengo et al., 2001). En la tabla 44 mostramos los aspectos más significativos de estos trabajos, incluyendo el nuestro.

En ambos trabajos desarrollados en adultos, la prevalencia es inferior a la obtenida en nuestro trabajo, si bien es cierto que las cifras de la prevalencia de epilepsia activa del estudio EPIBERIA son superiores pero cercanas a las obtenidas por el grupo de García-Martín y cols (4,79 vs 5,55). El resultado de la prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida obtenido en el trabajo de Luengo y cols es muy inferior al nuestro, pero en este sentido hay que considerar el diseño puesto que este trabajo tan solo recogió los casos que acudían al médico de atención primaria por cualquier motivo por lo que se pudieron obviar muchos pacientes que no consultaran (Luengo et al., 2001).

Respecto a la defición de caso y al igual que ocurre con muchos otros trabajos, el término epilepsia activa es variable. En el trabajo realizado en Valladolid se considera epilepsia activa el haber tenido crisis o precisar medicación en los tres años previos (Ochoa Sangrador y Palencia Luances, 1991), mientras que en el de Luengo y cols se incluyen pacientes sin crisis en los últimos cinco años y que no hayan requerido tratamiento durante más de un año (Luengo et al., 2001), y en el realizado en Málaga se incluyen pacientes que continúan en tratamiento con FAEs aunque no hayan presentado crisis en los últimos 5 años (García-Martín et al., 2012). El estudio realizado en adolescentes en Huesca sigue los mismos criterios que el nuestro (Benavente et al., 2009).

Respecto a la metodología, ninguno de los trabajos es similar al estudio EPIBERIA. El estudio vallisoletano empleó una metodología mixta combinando la revisión de registros sanitarios junto con una encuesta poblacional realizada de varias maneras (mail, correo postal y puerta-a-puerta) cuyos resultados fueron después confirmados por un neuropediatra (Ochoa Sangrador y Palencia Luances, 1991). Dos de los trabajos se basan en la revisión de registros sanitarios (Benavente et al., 2009; García-Martín et al., 2012), mientras que en el cuarto trabajo se empleó una encuesta dirigida a los

pacientes que acudían a su médico de atención primaria por cualquier motivo siendo posteriormente confirmados los resultados por un equipo de neurólogos (Luengo et al., 2001).

Si valoramos el área de estudio, todos se han realizado en zonas geográficamente restringidas, excepto el estudio EPIBERIA.

Además de estos trabajos, existen dos realizados en una muestra limitada a los varones en edad de realizar el servicio militar (Ferrero Arias y Pilo Martín, 1991; García de Leon, 1986) como comentamos previamente. Los resultados de estos trabajos no son extrapolables al resto del país puesto que fueron obtenidos en un grupo muy concreto y homogéneo cuyas características les hacen difícilmente comparables.

Una de las principales características del estudio EPIBERIA que lo diferencia del resto de trabajos realizados en España es el haber sido realizado en tres áreas geográficas diferentes cuyas propiedades son diferentes entre si y le hacen representativo del total nacional. La comparación con el resto de trabajos realizados en España es difícil dadas sus diferencias como hemos argumentado. Probablemente nuestro trabajo pueda servir en un futuro como punto de partida para valorar la evolución de la prevalencia de la epilepsia en España.

Tabla 44. Estudios epidemiológicos de prevalencia de la epilepsia realizados en España

Zona geográfica	Referencia	Población	Hábitat	Edad inclusión	Tipo estudio	Numero casos Total/activa	Prevalencia epilepsia LV/1000 hab	Prevalencia epilepsia activa/1000 hab	Sexo	Edad
Valladolid (ciudad)	Ochoa Sangrador y Palencia Luances, 1991	53.242	Urbano	6-14 años	EP + RS	62	5,55 (cruda) 5,72 (estimada)	3,71 (cruda) 3,82 (estimada)	V=M (V>M no estadistic significativo)	No analizado por pocos casos
Noreste Comunidad de Madrid	Luengo et al., 2001	98.405	Urbano	> 10 años	Encuestas a personas que acuden a MAP	405/394	4,12 (ajustada a edad, censo 1997 España)	No la calculan; 4,00 (cruda)	ELV: V=M	ELV: Mayor 76-80 años, no aporta IC
Huesca (provincia)	Benavente et al., 2009	19.323	Mixto	10-19 años	RS	145/122	No la calculan; 7,5 (cruda)	6,3 (ajustada edad)	EA: V=M (M>V no significativo)	EA: Mayor 15-19 años
Málaga Oeste	García-Martín et al., 2012	ND		>14 años	RS	ND/2281	ND	4,79	ND	ND
Almería, Sevilla y Zaragoza	Estudio EPIBERIA	648.016 (1.741)*	Mixto (urbano-rural)	≥ 18 años	EP	22/8	15,27 (cruda) 14,87 (estandarizada población europea 2010)	5,55 (cruda) 5,79 (estandarizada población europea 2010)	M=V (> M pero no estadistic significativo)	Sin diferencias

Nota: * La base poblacional del estudio EPIBERIA incluye 648.016 personas. Entre paréntesis se presenta la muestra seleccionada con el objetivo de reducir el campo y hacer el estudio factible
EP = encuesta poblacional, RS = estudio basado en registros sanitario, MAP = médico de atención primaria, M = mujeres, V= varones, IC = intervalo de confianz

5. Limitaciones del estudio

En lo que respecta a las limitaciones del estudio, aunque se escogieron tres zonas heterogéneas de la geografía española, habrá que tener en cuenta que las poblaciones elegidas pueden presentar diferencias con la población global española puesto que son un estrato en esta.

Por otra parte la muestra está formada por adultos mayores de 18 años por lo que estos resultados no se pueden extrapolar a niños y adolescentes.

Puesto que la muestra en estudio se extrajo de un censo independiente y poblacional suministrado por las Bases de Datos del Usuario (BDU) de las Instituciones Sanitarias Públicas de las dos Comunidades Autónomas involucradas (Aragón y Andalucía), el grupo poblacional que no disponga de tarjeta sanitaria no está contralado por nuestro estudio.

Si bien el tamaño muestral fue estimado con los datos del único estudio disponible que estuviera geográficamente cercano y cuyas características de la población fueran similares a la nuestra, finalmente la prevalencia obtenida en el estudio EPIBERIA fue mayor, por lo que los intervalos de confianza son relativamente ajustados cuando se valora globalmente la razón de prevalencia

El estudio no ha permitido establecer la prevalencia de subgrupos de la epilepsia como la epilepsia refractaria.

El sesgo de recuerdo es otra de las limitaciones del trabajo, puesto que las personas valoradas pueden haber sufrido epilepsia en el pasado y no recordarlo en el momento de realizar el trabajo. Consideramos que este sesgo está relativamente controlado puesto que la epilepsia es una patología crónica con alto impacto social y en la persona que lo padece por lo que es poco probable no recordarlo.

6. Perspectivas futuras

En primer lugar y con los resultados obtenidos en el estudio EPIBERIA, podrá realizarse una estimación real para calcular el tamaño de muestra en futuros estudios

sobre la prevalencia de la epilepsia en España y zonas geográficamente adyacentes. Esto podría permitir investigar los diferentes subtipos de epilepsia y desarrollar un trabajo sobre epilepsia farmacorresistente.

Con el horizonte abierto gracias al diseño y resultados del estudio EPIBERIA surge la oportunidad de llevar a cabo más estudios de estas características en otras áreas de la neurología que puedan proporcionar resultados sobre la frecuencia de las diferentes patologías neurológicas y con ello su impacto en la sociedad.

El estudio EPIBERIA nos ha aportado una valiosa y útil información sobre el comportamiento de la población española frente a un estudio a través de encuestas telefónicas, cuyos patrones podrán ser repetidos dados sus excelentes resultados. Las conclusiones obtenidas invitan a proponer un horario vespertino para la realización de las entrevistas cuando se plantee realizarlas vía telefónica.

Relacionado muy de cerca con la epilepsia, las comorbilidades de esta patología representan una importante área a cubrir en el futuro de la epidemiología de la epilepsia.

VI. CONCLUSIONES

Tras analizar y discutir los resultados obtenidos en nuestro trabajo, hemos llegado a las siguientes conclusiones:

1. La prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida en España en personas mayores de 18 años alcanzada para este estudio es de 15,27 por 1000 habitantes [IC 95% 10,5-22,2] expresada en su valor crudo, y de 14,87 por 1000 habitantes [IC 95% 8,9-20,8] en su valor estandarizado para la población europea del año 2010 por grupos etarios y sexo.

2. La prevalencia de epilepsia activa en España en personas mayores de 18 años alcanzada para este estudio es de 5,55 por 1000 habitantes [IC 95% 3,0-10,13] expresada en su valor crudo, y de 5,79 por 1000 habitantes [IC 95% 1,9-9,6] en su valor estandarizado para la población europea del año 2010 por grupos etarios y sexo.

3. Según las áreas geográficas definidas para el estudio EPIBERIA, La prevalencia cruda de epilepsia a lo largo de la vida en España en personas mayores de 18 años es de 16,11 por 1000 habitantes [IC 95% 8,4-30,6] en el área de Zaragoza, 12,54 por 1000 habitantes [IC 95% 6,2-25] en el área de Almería y 18,18 por 1000 habitantes [IC 95% 10,1-32,3] en el área de Sevilla. No se han obtenido diferencias estadísticamente significativas entre las tres zonas geográficas.

4. Según el sexo, la prevalencia cruda de epilepsia a lo largo de la vida en España en personas mayores de 18 años calculada para la población femenina y masculina obtenida en este estudio es de 13,91 por 1000 habitantes [IC 95% 8,3-23,2] en mujeres y 10,87 por 1000 habitantes [IC 95% 5,5-21,3] en varones.

5. Según el rango de edad, la prevalencia cruda de epilepsia a lo largo de la vida en España en personas mayores de 18 años calculada obtenida en este estudio es de 12,28 por 1000 habitantes [IC 95% 6,5-23,3] en el

grupo de edad entre 18 y 39 años, de 12,06 por 1000 habitantes [IC 95% 6,1-23,6] en el grupo de 40 a 59 años y de 14,45 por 1000 habitantes [IC 95% 6,2-33,5] en el grupo de 60 años o más.

Como conclusiones secundarias hemos obtenido las siguientes:

1. El cuestionario EPIBERIA es una herramienta útil y práctica como instrumento breve de cribado de la epilepsia en castellano y para la población española.
2. La tasa de respuesta a las entrevistas telefónicas fue de 44,91% [IC 95% 43,4-46,5]. El sexo femenino, la edad superior a los 40 años y realizar la encuesta en horario de tarde fueron factores asociados a una mayor tasa de respuesta. Respecto a las zonas geográficas, la respuesta fue mayor en las zonas situadas en el sur de España cuyo carácter es rural o mixto según lo definido para este estudio.
3. Las cifras obtenidas en el estudio EPIBERIA respecto a la prevalencia de epilepsia activa son equiparables a los datos de los países desarrollados. En el caso de la epilepsia a lo largo de la vida se asemejan más a los datos de los países en vías de desarrollo o bien en el límite alto de los países desarrollados.

VII. RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más frecuentes, presente en todas las sociedades y grupos de edad. La Organización Mundial de la Salud estima que 50 millones de personas padecen o han padecido epilepsia en algún momento de su vida en todo el mundo (WHO, 2012). Se trata de una patología crónica con un alto impacto social y sobre la calidad de vida tanto para quien lo sufre como sus familiares, pero también para el sistema sanitario y económico.

Hasta la fecha se han realizado numerosos estudios epidemiológicos, pero la realidad es que todavía existen muchas controversias acerca de la verdadera frecuencia y distribución a lo largo de la geografía mundial de la epilepsia (Bell et al., 2014; Begui y Hesdorffer, 2014). La mayor parte de los estudios ofrecen datos sobre la epilepsia activa (EA), siendo escasos los que también aportan resultados sobre la epilepsia a lo largo de la vida (ELV). En el caso de la epilepsia activa, las cifras son dispares y varían entre 2,3 por cada 1000 habitantes en un estudio realizado en Libia (Sridharan et al., 1986) hasta 57 por cada 1000 habitantes en una pequeña comunidad en Panamá (Gracia et al., 1990). Por otro lado, los resultados acerca de la prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida fluctuan entre 2,9 por 1000 habitantes en Rochester en el año 1940 (Hauser et al., 1991) y 32,1 por 1000 habitantes en un área rural de Perú (Montano et al., 2005). A pesar de estos valores extremos, la mayoría de los autores consideran que la prevalencia de epilepsia se encuentra en cifras entre 5-10 por 1000 habitantes aplicable a la población mundial general (Sander y Shorvon, 1996).

Por otra parte, la prevalencia de la epilepsia a nivel mundial y su distribución en base al nivel de desarrollo económico continúa siendo un dilema y motivo de debate actual. Según diversos autores, varía según el grado de desarrollo de un país, con tendencia a ser más baja en países desarrollados frente a los menos desarrollados y dentro de los países menos desarrollados, mayor en áreas rurales frente a urbanas (Banerjee et al., 2009; Jallon, 1997; Ngugi et al., 2010, Sander y Shorvon, 1996). Se estiman valores de prevalencia de epilepsia en países desarrollados de 4-7 por 1000 habitantes (Sander y Shorvon, 1996) mientras que en los países en vías de desarrollo la horquilla es más

variable con datos que fluctúan entre 0,9 y 74 por 1000 habitantes (Benamer y Grosset, 2009; Preux y Druet-Cabanac, 2005).

Los datos disponibles sobre la epidemiología de la epilepsia en Europa y en concreto en nuestro país son escasos. La primera revisión sistemática sobre este aspecto fue publicada por Forsgren y cols en 2005, poniendo de manifiesto una asimetría geográfica en los trabajos publicados hasta ese momento y una carencia de datos en muchos de los países europeos (Forsgren et al., 2005). La mayoría de los estudios partían de países situados en el norte de Europa e Italia, mientras que en el centro y especialmente en la cuenca mediterránea occidental eran escasos. En esta última zona, tan sólo se encontró un trabajo de calidad sobre incidencia de la epilepsia realizado en Francia en 1990 (Loiseau et al., 1990), y dos trabajos de prevalencia realizados en España (Luengo et al., 2001; Ochoa Sangrador y Palencia Luances, 1991) el último incluyendo únicamente pacientes en edad pediátrica. En el año 2008, Picot y cols publicaron un estudio de prevalencia basado en la revisión de registros sanitarios en una zona de Francia (Picot et al., 2008). Posteriormente, en España se han realizado tan sólo dos trabajos dirigidos a la investigación de la prevalencia de la epilepsia, el primero de ellos llevado a cabo en la provincia de Huesca y limitado a adolescentes (Benavente et al., 2009), y el segundo en la zona oeste de Málaga (García-Martín et al., 2012).

Respecto a las cifras, los estudios europeos muestran resultados sobre prevalencia de epilepsia activa que varían entre 2,7 por 1000 habitantes en un estudio realizado en Sicilia (Reggio et al., 1996) y 10,9 por 1000 habitantes en Croacia (Josipovic-Jelic et al., 2011). Igual que ocurre en otras zonas del mundo, los trabajos que incluyen resultados de epilepsia a lo largo de la vida son una minoría cuyas cifras varían entre 3,2 en Sicilia (Reggio et al., 1996) y 17 por 1000 habitantes en un estudio realizado en Inglaterra (Goodridge y Shorvon, 1983). En España tan sólo se han realizados dos trabajos sobre la prevalencia de la epilepsia que incluyan adultos, los cuales ofrecen resultados de epilepsia activa de 4,79 casos por cada 1000 habitantes (García-Martín et al., 2012) y 4,12 por cada 1000 habitates en el caso de la epilepsia a lo largo de la vida (Luengo et al., 2001).

Por otro lado, las diferentes definiciones de caso, herramientas de cribado y diagnóstico, y en definitiva los distintos métodos epidemiológicos empleados en los estudios

publicados hasta el momento, dificultan su interpretación y comparación. Otro de los grandes obstáculos en la epidemiología de la epilepsia es la escasez de cuestionarios de cribado homogéneos y validados (Begui y Hesdorffer, 2014; Bell et al., 2014; Keezer et al., 2014b; Sander y Shorvon, 1987). En concreto, para la población española y en nuestro idioma, ningún instrumento breve de cribado ha sido validado para detectar personas con epilepsia.

OBJETIVOS

El objetivo de nuestro trabajo es obtener la razón de prevalencia de período de la epilepsia a lo largo de la vida y de la epilepsia activa en España en personas mayores de 18 años a través de los datos obtenidos en tres áreas geográficas diferentes, con validez externa y que lo hiciera extrapolable a nivel nacional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Es un estudio epidemiológico sobre base poblacional representativa del total nacional, transversal, utilizando un censo independiente a partir de la Base de Datos del Usuario (BDU) en tres áreas de estudio con fecha de 1 de enero de 2012, para conocer la prevalencia de la epilepsia en mayores de 18 años, utilizando como medida de frecuencia la prevalencia de período. Para cumplir los objetivos marcados, se diseñó un estudio estratificado en dos fases. Previo a la realización de la primera fase se llevó a cabo la validación en castellano de un cuestionario epidemiológico de cribado de la epilepsia denominado cuestionario EPIBERIA. Las fases del estudio son las siguientes: a) *Fase de cribado (Fase 1)*: Reclutamiento por análisis puerta-a-puerta de un muestra aleatorizada extraída del censo poblacional en tres zonas geográficas definidas consideradas como representativas del total nacional, que fue realizado a través del cuestionario EPIBERIA mediante encuesta telefónica; b) *Fase de confirmación (Fase 2)*: Los casos sospechosos seleccionados durante la fase de cribado fueron convocados para realizar una entrevista personal con un neurólogo experto en el diagnóstico de la epilepsia.

Zonas geográficas en las que se llevó a cabo el estudio

Se seleccionaron tres áreas geográficas de estudio a nivel nacional, cuyas diferentes características entre sí las hacen representativas del total nacional: a) *Área III de Salud de Zaragoza*. Zona urbana con una economía basada en la industria, la construcción y los servicios, con un total de 168.378 habitantes a fecha 1 de enero de 2012; b) *Distrito de Atención Primaria dependiente del Complejo Hospitalario Torrecárdenas de Almería*. Se trata de una zona mixta urbana y rural, cuya economía se basa en la agricultura, la pesca y el turismo, con una población de 236.177 habitantes a fecha 1 de enero de 2012; c) *Distrito de Atención Primaria Sevilla-Norte*. Zona eminentemente rural con una economía basada en la agricultura y el turismo, cuya población asciende a 243.461 habitantes a fecha 1 enero de 2012.

Participantes

La población diana global se compone de un total de 648.016 personas de edad igual o superior a 18 años resultante de la suma total de la población de las tres áreas geográficas delimitadas. Como dato de referencia para la determinación del tamaño muestral se empleó la prevalencia de la epilepsia ajustada a la edad obtenida en el estudio publicado por Picot en Francia y establecida en 5,4 por 1000 [IC 95% 4,7-6,0] (Picot et al., 2008). La selección de la muestra a encuestar se realizó mediante un proceso informático de aleatorización, a partir de un censo independiente y poblacional suministrado por las Bases de Datos del Usuario (BDU) de las Instituciones Sanitarias Públicas de las dos Comunidades Autónomas involucradas y que incluyen a la práctica totalidad del censo poblacional, teniendo en cuenta que el Sistema Nacional de Salud en España tiene una cobertura universal. Se solicitó a los servicios informáticos de las respectivas áreas una relación de 3000 personas extraídas aleatoriamente de cada una de las tres BDU. De cada una de estas bases de datos se seleccionaron aleatoriamente 600 personas y para cada una de estas personas, se seleccionaron 4 candidatos alternativos de forma aleatoria y mediante un apareamiento previo a la realización de las llamadas, considerando que la tasa de aceptación de una encuesta telefónica se situa en torno al 20% (Matías-Guiu et al., 2011; Sinclair et al., 2012)..

Definición de caso

Criterios de inclusión y exclusión: Las personas incluídas en la encuesta debían residir en la población motivo de estudio y estar censadas, así como tener una edad mayor o igual a 18 años.

Caso probable: Se utilizó una versión española del cuestionario para epidemiología de la epilepsia de Ottman (Ottman et al., 2010), denominado cuestionario EPIBERIA, el cual fue validado al castellano antes de iniciar la fase de cribado. Se consideró caso sospechoso a todo aquel que hubiera respondido satisfactoriamente a la encuesta telefónica cumpliendo el criterio de corrección 1.

Caso definitivo: Fue establecida por un neurólogo experto en el diagnóstico de la epilepsia siguiendo los criterios de la ILAE propuestos en el año 1993 (Commission on Epidemiology and Prognosis of the ILAE, 1993).

Epilepsia a lo largo de la vida: Incluye a todos los pacientes que han presentado epilepsia a lo largo de su vida con independencia de cuándo haya sido la última crisis

Epilepsia activa: Aquella que ha presentado alguna crisis en los últimos cinco años de vida del paciente (Commission of Epidemiology and Prognosis of the ILAE, 1993).

Metodología del estudio

- *Validación en castellano de un cuestionario de cribado de epilepsia denominado cuestionario EPIBERIA: S*e seleccionó el cuestionario propuesto por el grupo de Ottman que había sido validado y empleado en estudios epidemiológicos de epilepsia en la población norteamericana (Ottman et al., 2010). Se solicitó autorización para poder utilizar y realizar una validación del cuestionario al castellano, obteniéndose el permiso vía mail por parte de la Dra Rutt Ottman. El cuestionario de referencia fue traducido y modificado, con un lenguaje comprensible para la población española media. El global de la muestra estuvo constituido por 200 sujetos reclutados en cinco unidades de neurología repartidas a lo largo de la geografía española (Hospital Clínico San Carlos de Madrid, Hospital General Universitario de Valencia, Hospital Universitario San Cecilio de Granada, Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza y Complejo Hospitalario Torrecárdenas de Almería). El muestreo fue realizado de forma consecutiva y aleatoria entre los sujetos y acompañantes que acudieron a las consultas de neurología, debiendo cumplir los siguientes requisitos: 1) el total de pacientes por centro debía ser de 40; 2)

estos 40 pacientes debían estar distribuidos en 2 grupos de tamaño similar, el primero estaría constituido por enfermos con diagnóstico firme de epilepsia y el segundo por un grupo control en el que al menos una tercera parte deberían ser voluntarios sanos; 3) ambos grupos debían presentar aproximadamente la siguiente proporción escalonada de edad: 50% de pacientes con edad comprendida entre los 18 y 45 años, 35% de pacientes entre los 46 y 59 años y 15% de pacientes con edad mayor o igual a 60 años, 4) el deterioro cognitivo se consideró criterio de exclusión. Los cuestionarios fueron administrados por el personal de enfermería o administrativo de la consulta de neurología mediante lectura en voz alta. En todos los casos estuvo supervisado por un neurólogo para garantizar que se realizaba correctamente y responder a las dudas de los sujetos pero en ningún caso a intervenir o inducir la respuesta. Se obtuvo un consentimiento informado verbal que quedó adecuadamente reflejado.

- *Fase de cribado o Fase 1:* El cuestionario EPIBERIA se administró a través de una encuesta telefónica estructurada realizada por investigadores entrenados para este propósito y de los cuales ninguno era personal sanitario ni tenía relación ni conocimientos previos vinculados con la epilepsia. El entrevistador estuvo capacitado para aclarar las preguntas pero en ningún caso a intervenir o inducir la respuesta. En las semanas previas al inicio de las llamadas telefónicas se realizó una campaña de comunicación local a través del Departamento de Prensa de la SEN mediante el envío de una nota de prensa a los medios de comunicación local.

- *Fase de confirmación o Fase 2:* Los casos probables fueron convocados mediante llamada telefónica para acudir a una evaluación neurológica por parte de un neurólogo especialista en el campo de la epilepsia con el objetivo de llegar a un diagnóstico definitivo. Para ello, se emplearon los datos clínicos extraidos de una anamnesis y exploración minuciosa, así como de la realización de pruebas complementarias en el caso de ser necesario. Si el paciente estuviera siendo valorado en su hospital por este motivo, se revisó la historia clínica y verificó el diagnóstico. Esta fase de confirmación fue denominada Fase 2a. Sin embargo y teniendo en cuenta la posibilidad de que una parte de los pacientes no pudiera desplazarse a la entrevista presencial por motivos personales, se dispuso la realización de una entrevista personal teléfonica para este

grupo de personas con un neurólogo especialista en el diagnóstico de la epilepsia que debía seguir los mismos criterios que las entrevistas presenciales (Fase 2b).

Análisis estadístico

- *Validación del cuestionario de cribado de epilepsia (cuestionario EPIBERIA):* Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas y clínicas extraídas. Posteriormente se llevó a cabo una estimación de la sensibilidad (S), especificidad (E), el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) para los cuatro criterios de corrección propuestos para el cuestionario. Estos criterios de corrección son los siguientes:

- *Criterio de corrección 1*: Se consideró positivo cualquier cuestionario en el que la respuesta a la pregunta 2 fuera "si" o "es posible" independientemente del resto de las preguntas, y si la respuesta fue "no" y alguna respuesta "si" o "es posible" a cualquiera de los ítems de la pregunta 3.
- *Criterio de corrección 2*: Se consideró positivo cualquier cuestionario en el que la respuesta a la pregunta 2 fuera "si" o "es posible" independientemente del resto de las preguntas, y si la respuesta fue "no" y alguno de los ítems A, E o F de la pregunta 3 fue "si" o "es posible".
- *Criterio de corrección 3*: Se consideró positivo cualquier cuestionario en el que la respuesta a la pregunta 2 fuera "si" o "es posible" independientemente del resto de las preguntas, y si la respuesta fue "no" y al menos 2 respuestas "si" o "es posible" de entre los ítems B, C, D o G de la pregunta 3.
- *Criterio de corrección 4*: Se consideró positivo cualquier cuestionario en el que la respuesta a la pregunta 2 fuera "si" o "es posible" independientemente del resto de las preguntas, y si la respuesta fue "no" y al menos 1 de los ítems A, E o F de la pregunta 3 y al menos 2 de los ítems B, C, D o G fueron "si" o "es posible".

Para cada uno de estos criterios de corrección se calculó el VPP para tres valores de prevalencia de la epilepsia en la población (1, 2 y 3%), en consonancia con los empleados en el estudio de validación del cuestionario de referencia (Ottman et al., 2010) y según lo esperable teniendo en cuenta los resultados de los estudios previos. La comparación de variables con factores asociados se realizó a través de métodos cualitativos usando la comparación univariante de chi-cuadrado ($\chi 2$) o t-test. Se consideró estadísticamente

significativo una $p < 0.05$. Para la realización de los cálculos se empleó el software estadístico Epidat 3.1.

- *Fase de cribado y Fase de confirmación*: Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas del global de la muestra y de cada una de las tres áreas geográficas del estudio. La razón de prevalencia de epilepsia en mayores de 18 años se calculó en sus valores cruda, específica por edad y sexo, y ajustada a población de referencia europea. Los datos se expresan por porcentajes, y con intervalos del confianza al 95%. Las razones de prevalencia se expresan en su valor por cada 1000 habitantes. Para el análisis estadístico se utilizó el Statistical Package for Social Sciences (SPSS) con su versión para Windows número 17. La estandarización de tasas se realizó utilizando el programa Epidat versión 4.0.

A lo largo de todo el estudio, las bases de datos, el manejo de la información y el análisis se centralizó en el Área de Informática y Tecnología de la Oficina de Apoyo a la Investigación de la Sociedad Española de Neurología (SEN).

RESULTADOS

Validación del cuestionario EPIBERIA

Un total de 200 sujetos participaron en esta fase del estudio, 107 sin epilepsia y 93 con epilepsia. En la muestra global el 46,5% son varones y el 53,5% mujeres, siendo la edad media de 46,03 años (DE: 16,29). Respecto a las variables demográficas edad y sexo no hubo diferencias significativas entre el grupo de personas con epilepsia comparado con el de personas sin epilepsia. En la variable nivel de estudios hay una tendencia a una mejor formación en el grupo de personas sin epilepsia siendo el porcentaje que alcanza estudios universitarios mayor en este grupo, con significación estadística. En el grupo de personas con epilepsia, un 76,34% presenta epilepsia focal y 22,58% generalizada. Respecto a la actividad de la epilepsia, un 16,13% de la muestra presenta epilepsia no activa frente a un 83,87% con epilepsia activa. Cumplían criterios de epilepsia farmacorresistente un 39.80% de los pacientes.

La validación del cuestionario obtuvo una S del 100% y una E del 74,77% para el criterio menos riguroso (criterio 1) y una S del 94,62% y una E del 99,07% para el criterio más

estricto de corrección (criterio 3). Los valores predictivos positivos (VPP) variaron entre el 7,48% en el primer supuesto y el 67,39% en el segundo, asumiendo una prevalencia pre-test para la epilepsia del 2%. Respecto a los criterios intermedios, el criterio 2 obtuvo una S del 98.2% y una E del 88.79%, mientras que para el criterio 4 fueron del 97.85% y 90.65% respectivamente. El VPP para cada uno de estos, asumiendo una prevalencia del 2%, fue 15.25% para el criterio 2 y 17.61% para el criterio 4

Fase de cribado o Fase 1

Según la metodología descrita, se realizaron un total de 3.876 llamadas telefónicas, de las cuales 3.175 fueron contestadas por los destinatarios de la llamada y 701 no lo fueron, por lo que la tasa de respuesta a la llamada (TCL) fue del 81,9% [IC 95% 80,7-83,1]. De las contestadas, 1.741 se prestaron a contestar la encuesta telefónica de forma válida, obteniéndose una tasa de respuesta (TR) de 54,83% [IC 95% 53,1-56,6]. La tasa de respuesta sobre el total de llamadas realizadas (TLT) fue de 44,91% con un IC 95% de 43,4-46,5; ya que hubo 1.741 personas que aceptaron participar sobre 3876 llamadas. Tanto la contestación de llamadas como la aceptación a participar fueron mayores si la llamada se realizaba en horario de tarde, en mujeres, y en determinados intervalos de edad (40-59 años). También fueron mayores en Almería y Sevilla, áreas situadas en el sur de España con un carácter mixto y rural respectivamente, comparado con Zaragoza, ciudad de carácter urbana situada más al norte.

En las tres zonas geográficas se alcanzó la cifra mínima calculada para el tamaño muestral. Para la corrección de los cuestionarios se empleó el criterio de corrección 1 puesto que sería con el que no se perdería ningún caso. La corrección de las 1.741 encuestas válidas mediante el criterio 1 obtuvo resultado positivo en 261 encuestas y negativo en 1480. La proporción global de positividad del cuestionario fue del 14,99% (261/1741) [IC 95% 13,31-16,67], siendo homogénea entre las tres áreas geográficas con valores de 16,67% [IC 95% 13,69-19,65] en Almería (100/600), 15% [IC 95% 12,14-17,86] en Sevilla (90/600) y 13,12% [IC 95% 10,28-15,96] en Zaragoza (71/541).

Fase de confirmación o Fase 2

Pasaron a la fase de confirmación 261 personas, de las cuales fueron evaluadas un total de 216 personas y 45 rechazaron participar. De las personas evaluadas, 154 acudieron a

la entrevista presencial y 62 se prestaron a una anamnesis exhaustiva vía telefónica. Por tanto, esto supone que un 82,75% [IC 95% 78,2-87,4] de las personas cuyo cuestionario de cribado fue positivo en la fase 1 aceptaron participar en la fase de confirmación. Por áreas geográficas, la tasa de participación (TP) fue heterogénea, siendo menor en Sevilla comparado con Almería, pero sin diferencias estadísticamente significativas en el resto aunque los porcentajes fueron menores: 93% [IC 95% 87,9-98,1] en Almería (93/100), 80,28% [IC 95% 70,8-89,8] en Zaragoza (57/71) y 73,3% [IC 95 64-86,7], en Sevilla (66/90).

De las 216 entrevistas realizadas, en 190 casos la conclusión final fue que no padecía epilepsia. En 4 casos el diagnóstico se consideró equívoco y se solicitaron pruebas complementarias para completar el diagnóstico (EEG y resonancia magnética craneal). Una vez realizadas y analizadas las pruebas solicitadas, en ninguno de los 4 casos posibles se consideró que padecían epilepsia a criterio de los investigadores. 22 casos cumplían criterios de epilepsia de la ILAE y fueron confirmados considerándose casos definitivos.

Respecto a las pérdidas, del total de las 261 personas que pasaron la fase de cribado y fueron convocadas para la fase de confirmación, 45 personas no pudieron ser evaluadas (17,25%). Esto supone un porcentaje del 2,58% sobre las 1741 personas contactadas en la primera fase. Tan sólo 4 personas se negaron a colaborar, lo que supone un porcentaje del 1,53% del total de las 261 personas seleccionadas en la fase de cribado y del 0,23% de las 1741 personas que constituían la muestra inicial contactada en la fase de cribado.

Resultados de la razones de prevalencia:

- La **prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida** en España en personas mayores de 18 años alcanzada para este estudio es de 15,27 por 1000 habitantes [IC 95% 10,5-22,2] expresada en su valor crudo, y de 14,87 por 1000 habitantes [IC 95% 8,9-20,8] en su valor estandarizado para la población europea del año 2010 por grupos etarios y sexo.
- La **prevalencia de epilepsia activa** en España en personas mayores de 18 años alcanzada para este estudio es de 5,55 por 1000 habitantes [IC 95% 3,0-10,13] expresada en su valor crudo, y de 5,79 por 1000 habitantes [IC 95% 1,9-9,6] en su valor estandarizado para la población europea del año 2010 por grupos etarios y sexo.

- Según las áreas geográficas definidas para el estudio EPIBERIA, la prevalencia cruda de epilepsia a lo largo de la vida en España en personas mayores de 18 años es de 16,11 por 1000 habitantes [IC 95% 8,4-30,6] en el área de Zaragoza, 12,54 por 1000 habitantes [IC 95% 6,2-25] en el área de Almería y 18,18 por 1000 habitantes [IC 95% 10,1-32,3] en el área de Sevilla. No se han obtenido diferencias estadísticamente significativas entre las tres zonas geográficas.
- Según el sexo, la prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida en España en personas mayores de 18 años calculada para la población femenina y masculina obtenida en este estudio es de 13,91 por 1000 habitantes [IC 95% 8,3-23,2] en mujeres y 10,87 por 1000 habitantes [IC 95% 5,5-21,3] en varones, expresada en su valor crudo
- Según el rango de edad, la prevalencia cruda de epilepsia a lo largo de la vida en España en personas mayores de 18 años obtenida en este estudio es de 12,28 por 1000 habitantes [IC 95% 6,5-23,3] en el grupo de edad entre 18 y 39 años, de 12,06 por 1000 habitantes [IC 95% 6,1-23,6] en el grupo de 40 a 59 años y de 14,45 por 1000 habitantes [IC 95% 6,2-33,5] en el grupo de 60 años o más.

DISCUSIÓN

Justificación del estudio

Los datos acerca de la epidemiología de la epilepsia en los países de la cuenca mediterránea son, con excepción de Italia, escasos y en gran parte no extrapolables al total nacional. En concreto en España, tan sólo cuatro estudios de prevalencia (Benavente et al., 2009; García-Martín et al., 2012; Luengo et al., 2001; Ochoa Sangrador y Palencia Luances, 1991) y uno de incidencia (Durá-Travé et al., 2008) han sido publicados hasta la fecha, estando además todos ellos geográficamente limitados. Esta carencia de datos acerca de la epidemiología de la epilepsia motiva que los resultados tengan que calcularse en base a índices procedentes de países muy diferentes al nuestro como son los países del norte de Europa o Estados Unidos, los cuales presentan características dispares tanto a nivel socio-cultural como sanitario, geográfico y económico.

Además, los resultados de los estudios epidemiológicos sobre la epilepsia son heterogéneos (Banerjee et al., 2009; Begui y Hesdorffer, 2014; Bell et al., 2014; Ngugi et

al., 2010; Sander y Shorvon, 1987; Sander y Shorvon, 1996; Sander, 2003). Las razones para estas diferencias han sido argumentadas en base a múltiples factores derivados principalmente de la metodología del estudio, la definición de caso y los factores de riesgo para la epilepsia (Bell et al., 2014; Begui y Hesdorffer, 2014), pero existen además otros factores influyentes entre los que destaca: a) los factores culturales, el desarrollo económico del país y las posibilidades de acceso al sistema sanitario (Jallon, 1997; Kaiboriboon et al., 2013); b) la prevalencia puede estar infraestimada en zonas en las que el estigma social de la epilepsia sea muy marcado y se tienda a esconder los síntomas y evitar consultar por ellos (Banerjee et al., 2009; Benamer y Grosset, 2009); c) la emergencia de patologías infecciosas como la neurocisticercosis que, unida a los flujos migratorios recientes desde zonas endémicas que han cambiado la composición de la población europea y española en los últimos años, hacen posible el hecho de que se haya favorecido el ciclo de reproducción de los parásitos en nuestro medio y estemos ante un crecimiento de la frecuencia de estas enfermedades en países occidentales (Del Brutto, 2012b; Fabiani y Bruschi, 2013; Sander y Shorvon, 1996)

Por tanto, los estudios epidemiológicos sobre la epilepsia son fundamentales para determinar el peso que supone en el sistema de salud, y con ello crear programas que incluyan su prevención, diagnóstico precoz, tratamiento e intervención psicosocial. Estos datos son importantes para proveer la asignación de recursos del sistema sanitario público que se destinan a la epilepsia

Metodología

Para alcanzar el objetivo principal de nuestro estudio se escogió como diseño un estudio de base poblacional en dos fases, una primera de cribado y una segunda de confirmación. Este modelo es el más adecuado para el diseño de estudios descriptivos de posible baja prevalencia, puesto que va a permitir detectar todos los casos y evitar pérdidas si empleamos un cuestionario de cribado que no pase por alto ningún caso, cuyos resultados puedan ser confirmados en una segunda parte por personal cualificado. Para evitar que la tasa de prevalencia pudiera estar expuesta a factores locales de confusión, se escogieron tres áreas geográficas distintas que en su conjunto dan una visión global de España, de manera que el dato pueda ser extrapolable a todo el país.

Para el cálculo del tamaño muestral se empleó como estimación un 5,4 por cada 1000 habitantes procedente del estudio de Picot realizado en Francia (Picot et al, 2008). Dado que la razón de prevalencia obtenida en nuestro trabajo ha sido superior a la de este trabajo, no existe ningún error tipo 1 ni tipo 2, lo que refuerza los datos, y ha permitido unos intervalos de confianza relativamente ajustados cuando se valora globalmente la razón de prevalencia.

Respecto al método de obtención de la información a través de encuestas telefónicas, existen algunos trabajos aleatorizados comparando dichos métodos basándose en índices como la tasa de respuesta y coste-efectividad, con resultados variables. En unos se favorece el uso del teléfono (Midanik y Greenfield, 2010), en otros el correo electrónico (Fricket y Schonlau, 2002), la voz interactiva (Rodríguez et al., 2006) o el uso de la web (Shih y Xitao, 2008), pero la mayor parte de la literatura sugiere que se obtiene una mayor tasa de respuesta a través del teléfono (Fowler et al., 2002; Johnson et al., 2006; Sinclair et al., 2012). Aunque algunos artículos sugieren que una tasa alta de no respondedores puede suponer un sesgo (Abraham et al., 2006; Singer, 2006), la mayoría de los autores concluyen que los sesgos producidos por una tasa de respuesta baja se consideran poco relevantes y no modifican los resultados en los estudios de campo (Cohen y Duffy, 2002; Criqui et al., 1978; Nohr et al., 2006). Este hecho cobra especial importancia cuando los pacientes que se busca detectar presentan alteraciones cognitivas (Boersma et al., 1997; Paganini-Hill et al., 2013), como puede ser el caso de pacientes que asocien cierto grado de retraso mental a la epilepsia, o los efectos secundarios sobre la atención y concentración que se observan con algunos fármacos antiepilépticos. Por tanto una tasa baja de respuesta sí podría suponer un sesgo de selección en los estudios epidemiológicos en epilepsia. Asimismo, supone un aumento en el consumo de recursos económicos y tiempo, disminuyendo por tanto la eficiencia. Por todo esto y buscando el formato que pudiera proporcionar una mayor tasa de participación, nuestro diseño se llevó a cabo a través del modelo telefónico.

La tasa de respuesta obtenida ha sido muy alta, con una pérdida de tan sólo 45 sujetos en las dos fases de los 1741 contactados en la fase de cribado, lo que supone un porcentaje de pérdidas muy bajo e inferior al 10% que se estimó en el diseño. El hecho de que los encuestadores siguieran un modelo apareado de llamada aleatorizado previo

al inicio de las llamadas, reduce el riesgo de selección al mínimo puesto que desaparece la influencia del entrevistador y los sujetos contactados dependen exclusivamente del modelo de aleatorización.

Análisis de los resultados

Validación del cuestionario EPIBERIA: Los resultados del proceso de validación nos confirman que el cuestionario EPIBERIA es una herramienta útil en los estudios epidemiológicos dirigidos al estudio de la epilepsia en castellano y para la población española. Las ventajas del cuestionario EPIBERIA frente a otros test de cribado son múltiples. Se trata de un cuestionario breve, fácil de administrar y comprensible para la población española media. Además, las preguntas van dirigidas hacia los síntomas con lo que serán más fácilmente identificables por la población general como es preciso en este tipo de estudios. La validación se llevó a cabo en cinco provincias españolas geográficamente diferentes (Almería, Granada, Madrid, Valencia y Zaragoza) por lo que se aumenta su validez externa y lo hace más representativo de la población general.

Fase de cribado o Fase 1: La tasa de respuesta fue superior a la esperada, con una mayor participación de las mujeres, las personas con edad superior a los 40 años, y si se realizaba en horario de tarde. Respecto a las zonas geográficas, la respuesta fue mayor en las zonas situadas en Andalucía cuyo carácter es rural o mixto según lo definido para este estudio. Los datos obtenidos en la primera fase del estudio EPIBERIA permiten obtener conclusiones sobre factores asociados a la respuesta a las entrevistas telefónicas como método de investigación epidemiológica que puedan favorecer el desarrollo de los estudios epidemiológicos y mejorar con ello las tasas de respuesta. Unas mejores tasas de respuesta permiten el desarrollo de estudios con un menor coste y mayor eficiencia.

Fase de confirmación o Fase 2: La prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida se sitúa en 14,87 casos por cada 1000 habitantes mayores de 18 años. De estos, el 63,75% corresponden a casos de epilepsia no activa, los cuales consideramos una población de interés puesto que padecen igualmente la comorbilidad sistémica y psiquiátrica relacionada con la epilepsia. La cifra de prevalencia de epilepsia activa se situa en 5,79 casos por cada 1000 habitantes, cifras situadas en el rango esperado en los países europeos. No se ha podido confirmar la sospecha de un aumento en las cifras de la

prevalencia de la epilepsia en relación con los flujos migratorios desde países endémicos para patologías infecciosas con potencial epileptiforme.

Comparación de los resultados del estudio EPIBERIA con otros trabajos

Las cifras obtenidas en el estudio EPIBERIA se encuentran dentro de los rangos esperados para un país desarrollado, si bien es cierto que las cifras de epilepsia a lo largo de la vida se situan en el límite alto y más cerca de los trabajos realizados en países menos desarrollados. Respecto a los trabajos europeos publicados hasta el momento, la prevalencia obtenida en nuestro trabajo se ajusta a lo publicado anteriormente para poblaciones europeas similares.

En comparación con los dos trabajos acerca de la epidemiologia de la epilepsia llevados a cabo en España en población adulta, (Garcia-Martín et al., 2012; Luengo et al., 2001), en ambos trabajos la prevalencia es inferior a la obtenida en nuestro trabajo, aunque las cifras de la prevalencia de epilepsia activa del estudio EPIBERIA son superiores pero cercanas a las obtenidas por el grupo de García-Martín y cols (4,79 vs 5,55). El resultado de la prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida obtenido en el trabajo de Luengo y cols es muy inferior al nuestro (4,12 vs 14,87), aunque en este sentido hay que considerar el diseño puesto que este trabajo tan solo recogió los casos que acudían al médico de atención primaria por cualquier motivo por lo que se pudieron obviar muchos pacientes que no consultaran (Luengo et al., 2001).

Limitaciones del estudio

Aunque se escogieron tres zonas heterogéneas de la geografía española, las poblaciones elegidas pueden presentar diferencias con la población global española puesto que son un estrato en esta. Por otra parte la muestra está formada por adultos mayores de 18 años por lo que estos resultados no se pueden extrapolar a niños y adolescentes. Puesto que la muestra en estudio se extrajo de un censo independiente y poblacional suministrado por las BDU de las Instituciones Sanitarias Públicas de las dos Comunidades Autónomas involucradas, el grupo poblacional que no disponga de tarjeta sanitaria no está contralado por nuestro estudio. Nuestro estudio no ha permitido establecer la prevalencia de subgrupos de la epilepsia como la epilepsia refractaria.

VIII. SUMMARY

INTRODUCTION

Epilepsy is one of the most frequent neurologic disorders; it can be found in any society, across all age groups. The World Health Organization estimates that 50 million people suffer or have suffered epilepsy at any moment of their lives (WHO, 2012). It is a chronic pathology with a high impact both socially and in quality of life terms, but also for the healthcare and economic system.

There have been a large number of epidemiologic studies up to now, but the fact is that there are still many controversies surrounding the actual frequency and distribution of epilepsy worldwide (Bell et al., 2014; Begui and Hesdorffer, 2014). Most studies offer data about active epilepsy (AE), being fewer those contributing results about lifetime epilepsy (LTE). With respect to active epilepsy, figures are disparate, ranging from 2,3 cases per 1000 inhabitants in a study conducted in Libya (Sridharan et al., 1986) to 57 per 1000 inhabitants in a small community in Panama (Gracia et al., 1990). On the other hand, results about the prevalence of lifetime epilepsy vary from 2,9 cases per 1000 inhabitants in Rochester in 1940 (Hauser et al., 1991) and 32,1 per 1000 inhabitants in a rural area in Peru (Montano et al., 2005). In spite of these extreme values, most authors consider that the prevalence of active epilepsy can be measured from 5 to 10 per 1000 inhabitants when considering the global population (Sander and Shorvon, 1996).

Moreover, the prevalence of epilepsy worldwide and its distribution in relation with economic development levels is still a current issue and a matter of debate. According to several authors, it varies with the development level of a country, tending to be lower in developed countries than in developed ones, and within these underdeveloped countries, higher in rural areas than in urban ones (Banerjee et al., 2009; Jallon, 1997; Ngugi et al., 2010, Sander and Shorvon, 1996). 4-7 per 1000 inhabitants is the estimation in developed countries (Sander and Shorvon, 1996), whereas in developing countries the estimation ranges from 0,9 to 74 per 1000 inhabitants (Benamer and Grosset, 2009; Preux and Druet-Cabanc, 2005).

The available data about the epidemiology of epilepsy in Europe - and more specifically in Spain- are scarce. The first systematic revision on this subject was published by

Forsgren et al in 2005, bringing to light a geographic asymmetry in the number of works published up to that moment and a lack of data in many European countries (Forsgren et al., 2005). Most studies came from northern European countries, and Italy, whereas there were not many in central Europe and the western Mediterranean basin. In this last region, only a quality work on the incidence of epilepsy could be found in France in 1990 (Loiseau et al., 1990), and two works on prevalence from Spain (Luengo et al., 2001; Ochoa Sangrador and Palencia Luances, 1991), the latter including only patients in the pediatric age. In 2008, Picot et al. published a study on the prevalence based on the revision of sanitary records in a region of France (Picot et al., 2008). Later on, only 2 works have been conducted in Spain focused on the investigation of the prevalence of epilepsy, the first one conducted in Huesca and limited to teenagers (Benavente et al., 2009), the other one in western Malaga (García-Martín et al., 2012).

As far as figures are concerned, European studies show results about prevalence of active epilepsy ranging from 2,7 per 1000 inhabitants in a study conducted in Sicily (Reggio et al., 1996) to 10,9 per 1000 inhabitants in Croatia (Josipovic-Jelic et al., 2011). As in other parts of the world, works including results about lifetime epilepsy are a minority with figures varying from 3,2 in Sicily (Reggio et al., 1996) and 17 per 1000 inhabitants in an study conducted in England (Goodridge and Shorvon, 1983).In Spain, only 2 studies about the prevalence of epilepsy including adults have been conducted; they show results of active epilepsy with 4.79 cases per 1000 inhabitants (García-Martín et al., 2012) and 4,12 per 1000 inhabitants for lifetime epilepsy (Luengo et al., 2001).

Furthermore, the different definitions of case, screening and diagnostic tools, and, to sum up, the different epidemiologic methods employed in the published works until now, make their interpretation and comparison even more difficult. Another great obstacle in the epidemiology of epilepsy is the scarcity of homogeneous and validated screening questionnaires (Begui and Hesdorffer, 2014; Bell et al., 2014; Keezer et al., 2014b; Sander and Shorvon, 1987). In particular, there is not a single, brief screening tool in Spanish for the Spanish population validated to detect people with epilepsy.

OBJECTIVES

The aim of our work is obtaining the period prevalence rate of lifetime epilepsy and active epilepsy in Spain for people older than 18 through data acquired in 3 different geographical areas, with external validation and capable of being extrapolated to a national scale.

MATERIAL AND METHODS

Study design:

It is an epidemiologic study on a population base representative of the national total, transversal, using an independent census from the User Database in the study areas as of 1st of January, 2012, to find out the prevalence of epilepsy in in people over 18, using as frequency measure the prevalence period. To fulfill the established goals, we designed a study stratified in two phases. Before the first phase took place, we carried out the validation in Spanish of an epidemiologic screening questionnaire for epilepsy called EPIBERIA. The phases of the study were as follows: a) Screening phase (Phase 1): Recruiting by means of door-to-door analysis of a randomized sample extracted from the population census in 3 geographical areas considered representative of the national total, which was conducted through the EPIBERIA questionnaire in a phone survey; b) Confirmation phase (Phase 2). The suspicious cases selected during the screening phase were summoned for a personal interview with a neurologist expert on the diagnosis of epilepsy.

Geographic zones where the study was conducted

Three geographic areas for study were selected nationwide; their characteristics make them representative of the national total: a) *Área III de Salud de Zaragoza* (Saragossa Healthcare Area III): Urban zone with an economy based on industry, construction and services, with a total population of 168.378 as of 1st of January 2012. b) *Distrito de Atención Primaria dependiente del Complejo Hospitalario Torrecárdenas de Almería (Primary Health Care District, dependent of the Hospital Complex Torrecardenas, Almeria): A mixed area, rural and urban, whose economy is based on agriculture, fishing and tourism, with* 236.177 inhabitants as of 1st of January 2012; c) *Distrito de Atención Primaria Sevilla-Norte*. *(Primary Health Care District, Northern Seville):* A prominently

rural area, with an economy based on agriculture and tourism, with a total population of 243.461 as of 1st of January 2012.

Participants

The global population target is composed of a total of 648.016 people, 18-year-old or over, resulting from the total sum of the population of the 3 delimited geographical areas. As referential data to determine the sampling size, we used the prevalence of epilepsy obtained from Picot's study published in France, stablished as 5,4 per 1000 inhabitants [CI 95% 4,7-6,0] (Picot et al., 2008). The selection of the sample was conducted through a randomizing computer process, from an independent population census supplied by the user database of the Public Healthcare Institutions in the 2 Autonomous Communities involved. This census include virtually all the population census, as the Spanish National Healthcare system has universal coverage. The IT services from these areas were requested a list of 3000 people randomly extracted from each database. From each list another 600 people were randomly selected, and for each person, 4 additional alternative candidates were randomly selected and through a pairing previous to the call process, considering the acceptance rate for phone surveys stands around a 20%.

Case definition

Inclusion and exclusion criteria: People included in the survey should be a registered resident and live in the studied area, as well as being at least 18 or older.

Probable Case: We used a Spanish version of Ottman's questionnaire for the epidemiology of epilepsy (Ottman et al., 2010), called EPIBERIA questionnaire, which was validated in Spanish before the screening phase. It was considered a suspicious case when the phone survey was answered satisfactorily meeting the correction criterion #1.

Definite Case: It was established by an expert neurologist on the diagnosis of epilepsy following the criteria of ILAE, proposed in 1993 (Commission on Epidemiology and Prognosis of the ILAE, 1993).

Lifetime Epilepsy: It includes all the patients that have experienced epilepsy during their lifetime regardless of when was the last time they suffered a seizure.

Active Epilepsy: When the patient has suffered a seizure in the last five years. (Commission of Epidemiology and Prognosis of the ILAE, 1993).

Methodology of the study

- *Validation in Spanish of a screening questionnaire for epilepsy called EPIBERIA*: We selected the questionnaire proposed by Ottman's group, which had been validated and used in epidemiologic studies on epilepsy in the American population (Ottman et al., 2010). We asked for permission to use it and validate it into Spanish, obtaining this permission by email from Dr Rutt Ottman. The reference questionnaire was translated and modified, with a comprehensible language for the average Spanish population. The overall of the sample was made up of 200 subjects recruited in 5 neurology units spread across Spain (Hospital Clínico San Carlos de Madrid, Hospital General Universitario de Valencia, Hospital Universitario San Cecilio de Granada, Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza and Complejo Hospitalario Torrecárdenas de Almería). The sampling took place consecutively and randomly among the subjects and those accompanying them to the neurology offices, and they should meet the following requisites: 1) Total number of patients per center should be 40; 2) these 40 patients should be distributed in 2 groups of similar size, the first would be formed with patients with a firm diagnosis of epilepsy and the second one with a control group in which at least a third part would be healthy volunteers; 3) both groups should present the following staggered proportion of ages: 50% of patients would be 18 to 45, 35% of patients would be 46 to 59, and 15% would be 60 or older; 4) cognitive impairment was considered an exclusionary criterion.

The questionnaires were administered by nursing or administrative staff of the neurology office by reading out loud. In all cases it was supervised by a neurologist to guarantee that it was properly done and to answer any doubts from the subjects, but in any case could he intervene or elicit the answer. A verbal informed consent was obtained and adequately registered.

- *Screening Phase or Phase 1:* The EPIBERIA questionnaire was given through a structured phone survey conducted by researchers who were trained for this purpose and had no relation nor previous knowledge about epilepsy. The interviewer was able

to clarify the questions but in any case to intervene or elicit the answer. In the previous weeks to the start of the phone calls a local communication campaign was conducted by the SEN Press Department through a press note sent to local media.

- *Confirmation Phase or Phase 2:* Probable cases were summoned through a phone call to attend a neurologic evaluation by a neurologist specialized in the field of epilepsy with the goal of reaching a definite diagnosis. With that purpose we used clinic information extracted from an anamnesis and a thorough examination, and also carrying out complementary tests when needed. If the patient was already being observed for this reason, his clinical history was revised and the diagnosis was revised. This confirmation phase was called Phase 2a. However, and taking into account the possibility that some of the patients could not attend the face-to-face interview for personal reasons, we implemented the possibility of a personal interview through the phone with a neurologist specialized in the diagnosis of epilepsy that should follow the same criteria than face-to-face interviews (Phase 2b).

Statistical Analysis

-*Validation of the screening questionnaire of epilepsy (EPIBERIA questionnaire):* A descriptive analysis of the extracted clinic and demographic variables was made. Subsequently an estimation was conducted concerning the sensitivity (S), specificity (SP), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) for the 4 correction criteria proposed for the questionnaire. These criteria are the following:

- Correction criterion #1: It was considered a positive any questionnaire where the answer to question 2 was “Yes” or “Maybe” regardless of the rest of the questions, and if the answer was “No” and any answer was “Yes” or “Maybe” to any item in question 3;
- Correction criterion #2: It was considered as positive any questionnaire where the answer to question 2 was “Yes” or “Maybe” regardless of the rest of the questions, and if the answer was “No” and the answer for items A, E or F in question 3 was “Yes” or “Maybe”.
- Correction criterion #3: It was considered a positive any questionnaire where the answer to question 2 was “Yes” or “Maybe” regardless of the rest of the questions,

and if the answer was “No” and at least 2 answers were “Yes” or “Maybe” for items B,C, D or G in question 3.

- Correction criterion #4: It was considered as positive any questionnaire where the answer to question 2 was “Yes” or “Maybe” regardless of the rest of the questions, and if the answer was “No” and at least 1 for items A, E or F in question 3 and at least 2 for items B, C, D or G answers were “Yes” or “Maybe”

For each of these correction criteria the PPV was calculated for the 3 values of prevalence of epilepsy in the population (1, 2 and 3%) in consonance with those employed in the validation study for the reference questionnaire (Ottman et al., 2010) and according to what was expected taking into account previous studies. The comparison of variables with associated factors was conducted through qualitative methods using the univariate comparison of chi-squared ($\chi 2$) or t-test. A $p < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical software Epidat 3.1 was used for the calculations.

-*Screening phase and Confirmation Phase:* A descriptive analysis was conducted on the demographic variables of the overall sample and each of the three geographic areas of the study. The prevalence rate of epilepsy in people older than 18 was calculated in raw, age and sex specific, and adjusted to the European reference population values. The data is expressed in percentages, with confidence intervals at 95%. The prevalence rates are expressed in its value per 1000 inhabitants. For the statistical analysis we used Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Windows version 17. Rate standardization was made with Epidat 4.0 software.

During the whole study, databases information managing and analysis was centralized in the *Área de Informática y Tecnología de la Oficina de Apoyo a la Investigación de la Sociedad Española de Neurología* (SEN) – (IT Area of the Support to Research Office of the Spanish Neurology Society)

RESULTS

Validation of the EPIBERIA questionnaire

A total of 200 subjects participated in this phase of the study, 93 with epilepsy and 107 not affected. In the overall sample 46,5% are male and 53,5% female, the average age being 46,03 (DE: 16,29). With respect of age and sex demographic variables, there were no significant differences between the group of people with epilepsy and those without it. In the education level variable there is a tendency for a better education in the group of people without epilepsy, having a higher level of college education in this group, with statistical signification. In the group of people with epilepsy, a 76,34% presents focal epilepsy and 22,58% generalized. With respect to the activity of epilepsy, a 16,13% of the sample shows non active epilepsy versus a 83,87% with active epilepsy. A 39,80% of patients met the criteria for drug-resistant epilepsy.

The validation of the questionnaire obtained an S of 100% and an SP of 74,77% for the least strict criterion (criterion #1) and an S of 94,62% and an SP of 99,07% for the most strict one (Criterion #3). The Positive predictive values (PPV) ranged from the 7,48% in the first supposition and the 67,39% for the second, assuming and pre-test prevalence for epilepsy of a 2%. With respect to the intermediate criteria, criterion #2 obtained an S of 98,2% and an SP of the 88,79%, while for criterion #4 it was a 97,85% and a 90,65% respectively. The PPV for each one, assuming a 2% prevalence, was a 15,25% for criterion 2 and 17,62% for criterion 4.

Screening Phase or Phase 1

According the described methodology, 3876 phone surveys were made, of which 3175 were answered and 701 were not, resulting in a survey response rate of a 81,9% [CI 95% 80,7-83,1]. Of those answered, 1741 agreed to answer the phone survey in a valid way, obtaining an answer rate of an 54,83% [CI 95% 53,1-56,6]. The answer rate over the total calls made was an 44,91% with an CI 95% 43,4-46,5, as there were 1741 people that agreed to participate over the total 3876 calls. Both the answering of calls and the acceptance to participate were higher if the calls were made during the afternoon, to women, and in a certain age range (40-59 years). They were also higher in Almeria and Seville, southern Spain areas with a mixed and rural character respectively, compared to Saragossa, a northern city with an urban character.

In the three geographic areas, the minimum calculated figure for the sample size was reached. Criterion #1 was selected for the correction of the questionnaires as no cases would be lost with its use. The correction of the 1741 valid surveys following criterion #1 obtained a positive result in 261 surveys and negative in 1480. The global proportion of positivity of the questionnaire was in the 14,99% (261/1741) [CI 95% 13,31-16,67], being homogenous in the three geographic areas with values as 16,67% [CI 95% 13,69-19,65] in Almería (100/600), 15% [CI 95% 12,14-17,86] in Seville (90/600) and 13,12% [CI 95% 10,28-15,96] in Saragossa (71/541).

Confirmation Phase or Phase 2

261 people went on to the confirmation phase; of these, 216 were evaluated and 45 refused to participate. Of the evaluated people, 154 attended the face-to-face interview and 62 took part in an exhaustive anamnesis by phone. This means a 82,75% [CI 95% 78,2-87,4] of the people whose questionnaire was screened as positive in phase 1 agreed to participate in the confirmation phase. By geographic areas, the participation rate was heterogeneous, being lower in Seville compared to Almeria, but without statistically significant differences in the rest even though percentages were lower: 93% [CI 95% 87,9-98,1] in Almeria (93/100), 80,28% [CI 95% 70,8-89,8] in Saragossa (57/71) and 73,3% [CI 95 64-86,7] in Seville (66/90).

Of the 216 conducted interviews, in 190 cases the final conclusion was that it was not epilepsy. In 4 cases the diagnosis was considered questionable and complementary tests were requested to complete the diagnosis (EEG and Head MRI). Once these tests were made and analyzed, none of these 4 questionable cases were considered as epilepsy according to the researchers criteria. 22 cases met the ILAE criteria for epilepsy and were confirmed as definite cases.

With respect to losses, from the 261 people that went through the screening phase and were summoned for the confirmation phase, 45 people could not be evaluated (17,25%). This is a 2,58% of the 1741 contacted in the first phase. Only 4 people refused to collaborate, what means a 1,53% of the 261 selected in the screening phase and the 0,23% of the 1741 people that made up the initial sample contacted in the screening phase.

Results of the prevalence rates:

- The **prevalence of lifetime epilepsy** in Spain in people older than 18 according to this study is 15,27 per 1000 inhabitants [CI 95% 10,5-22,2] expressed in its raw value, and 14,87 per 1000 inhabitants [CI 95% 8,9-20,8] in its standardized value for European population in the year 2010 for age and sex groups.
- The **prevalence of active epilepsy** in Spain in people older than 18 according to this study is 5,55 per 1000 inhabitants [CI 95% 3,0-10,13] expressed in its raw value, and 5,79 per 1000 inhabitants [CI 95% 3,0-10,13] in its standardized value for European population in the year 2010 for age and sex groups.
- With respect to the defined geographic defined for the EPIBERIA study, the raw prevalence of lifetime epilepsy in Spain in people older than 18 is 16,11 per 1000 inhabitants [CI 95% 8,4-30,6] in the Saragossa area, 12,54 per 1000 inhabitants [CI 95% 6,2-25] in the Almeria area and 18,18 per 1000 inhabitants [CI 95% 10,1-32,3] in the Seville area. No statistically significant differences between the 3 areas have been found.
- With respect to sex, the prevalence of lifetime epilepsy in Spain for people older than 18 obtained in this study for female and male population is 13,91 per 1000 inhabitants [CI 95% 8,3-23,2] for women and 10,87 per 1000 inhabitants [CI 95% 5,5-21,3] for men, expressed in its raw value.
- With respect to age ranges, the raw prevalence of lifetime epilepsy in Spain for people older than 18 obtained in this study is 12,28 per 1000 inhabitants [CI 95% 6,5-23,3] in the age range between 19 and 39, 12,06 per 1000 inhabitants [CI 95% 6,1-23,6] between 40 and 59, and 14,45 per 1000 inhabitants [CI 95% 6,2-33,5] in the group of 60 and older.

DISCUSSION

Justification of the study

Data about the epidemiology of epilepsy in the countries in the Mediterranean basin are, with the exception of Italy, scarce, and for the most part cannot be extrapolated to the national total. Specifically for Spain, only 4 studies on prevalence (Benavente et al., 2009; García-Martín et al., 2012; Luengo et al., 2001; Ochoa Sangrador and Palencia

Luances, 1991) and one on incidence (Durá-Travé et al., 2008) have been published up to this date, all of them being geographically limited. This lack of data about the epidemiology of epilepsy causes that results have to be calculated with indexes from countries with big differences from ours, as northern European countries or the united states, which present disparate characteristics in sociocultural, geographic economic or healthcare levels.

Moreover, results in epidemiologic studies on epilepsy are heterogeneous (Banerjee et al., 2009; Begui and Hesdorffer, 2014; Bell et al., 2014; Ngugi et al., 2010; Sander and Shorvon, 1987; Sander and Shorvon, 1996; Sander, 2003). The reason for these differences have been argued based on multiple factors derived mainly from the methodology of the study, the definition of case and the risk factors for epilepsy (Bell et al., 2014; Begui and Hesdorffer, 2014), but there are also other influential factors among which stand: a) cultural factors, the economic development of the country and the access opportunities to the healthcare system (Jallon, 1997; Kaiboriboon et al., 2013); b) the prevalence can be underestimated in areas where the social stigma of epilepsy is very marked and people tend to hide the symptoms or avoid seeing the doctor to report them (Banerjee et al., 2009; Benamer and Grosset, 2009); c) the emergence of infectious pathologies like neurocysticercosis that, along with the recent migratory flows from endemic areas which have changed the composition of European and Spanish population in recent years, make possible an increase in the reproduction cycle of parasites in our environment and a rise in the frequency of these diseases in western countries (Del Brutto, 2012b; Fabiani and Bruschi, 2013; Sander and Shorvon, 1996).

Consequently, epidemiologic studies on epilepsy are fundamental to determine the weight it means for the healthcare system, and then creating programs that include its prevention, early diagnosis treatment and psychosocial intervention. This information is important to provide the resource allocation for epilepsy in the public healthcare system.

Methodology

To reach the main goal of our study, we chose as the design a population based study in two phases, first one for screening and second one for confirmation. This model is the

most adequate for designing descriptive studies of possible low prevalence, as it allows detecting all the cases and avoiding losses if we used a screening questionnaire that does not oversees any cases and whose results can be confirmed in a second phase by qualifies personnel. To avoid that prevalence rate could be exposed to local confounding factors, 3 different geographic areas were chosen; together they offer and global vision of Spain, so the information can be extrapolated to the whole nation.

For the calculation of the sample size we used an estimate of 5,4 per 1000 inhabitants from Picot's study conducted in France (Picot et al, 2008). As the prevalence rate obtained in our study is higher that Picot's, there are no type 1 or 2 errors, which reinforces the data, and it has allowed confidence intervals relatively adjusted when the prevalence rate is valued globally.

With respect to the research method through phone surveys, there are randomized works comparing this method with others, based on indexes such as answer rate and cost-effectiveness, with disparate results. Some favor the use of phone surveys (Midanik and Greenfield, 2010), others the use of e-mail (Fricket and Schonlau, 2002), interactive voice (Rodríguez et al., 2006), or the use of websites (Shih and Xiato, 2008), but most of the literature suggest that the highest answer rate is achieved through phone (Fowler et al., 2002; Johnson et al., 2006; Sinclair et al., 2012). Although some articles suggest that a high rate of non-answers can mean a bias (Abraham et al., 2006; Singer, 2006), most researchers conclude that bias derived from a low answer rate can be considered little relevant and that they do not modify the result of field studies (Cohen and Duffy, 2002; Criqui et al., 1978; Nohr et al., 2006). This fact becomes important when the target patients show cognitive disorders (Boersma et al., 1997; Paganini et al., 2013), like in the case of patients that may relate some degree of mental retardation to epilepsy, or the side effects on attention and concentration that can be observed with some anti-epilepsy medication. As a result, a low answer rate could mean a selection bias in the epidemiology studies on epilepsy. For all this, and searching for the method that would provide the highest participation rate, our study was carried out through the phone method.

The answer rate obtained was very high, with a loss of only 45 subjects in the 2 phases from a total of 1741 people contacted in the screening phase, what means a very low

loss percentage, lower than the 10% expected estimated in the design of the study. The fact that the interviewers followed a paired model of randomized calls previous to the start of the calls reduces the selection risk to the minimum as the influence of the interviewer disappears and the contacted subjects depend exclusively on the randomization model.

Analysis of results

Validation of the EPIBERIA questionnaire: The results of the validation process confirm that the EPIBERIA questionnaire is a useful tool in the epidemiologic studies aimed to the study of epilepsy in Spanish, for Spanish population. The advantages of the EPIBERIA questionnaire compared to other screening tests are manifold. It is a short questionnaire, easy to administer and understandable for the average Spanish population. Moreover, questions are directed to symptoms so they would be easier to identify by the general public, as it is required in this type of studies. Validation took place in 5 Spanish provinces geographically different (Almeria, Granada, Madrid, Valencia and Saragossa), which increases it external validity and makes it more representative of the overall population.

Screening phase or Phase 1: The answer rate was higher than expected, with a higher participation from women, people older than 40, and when the call took place in the afternoon. With respect to geographical areas, response was higher in provinces from Andalusia, where character was rural or mixed, according to what was defined in this study. Data obtained in the first phase of the EPIBERIA study allow us to reach to conclusions about associated factors to the answers to phone surveys as and method for epidemiologic research that can favor the development of epidemiologic studies and the improving of answer rates. Better answer rates allow the development of studies with lower costs and better efficiency.

Confirmation phase or phase 2: The prevalence of lifetime epilepsy is 14,87 cases per 1000 inhabitants older than 18. Of these, the 63,75% correspond to non-active epilepsy, which we consider a population of interest as they equally suffer the systemic and psychiatric comorbidity related to epilepsy. The prevalence rate for active epilepsy is set at 5,79 cases per 1000 inhabitants, figures found on the expected range for European

countries. We have not been able to confirm the suspicion of an increase in the numbers of prevalence of epilepsy related to the migratory flows form endemic countries with infectious pathologies with an epileptiform potential.

Comparison of the results in EPIBERIA study with other studies

Figures obtained in the EPIBERIA study are situated within the expected range for a developed country, even though it is true that the numbers for lifetime epilepsy are set close to the higher limit, maybe closer to studies conducted in less developed countries. With respect to European works published as of this moment, the prevalence obtained in our work is adjusted to previous publications for similar European publications.

In comparison with the other 2 studies carried out in Spain on the epidemiology of epilepsy in the adult population (Garcia-Martín et al., 2012; Luengo et al., 2001), in both works the prevalence is lower than in ours, although the figures for the prevalence of active epilepsy in the EPIBERIA study is higher (but close) to the ones obtained by Garcia Martin's group (4,79 vs 5,55). The result for the prevalence of lifetime epilepsy obtained in the work of Luengo's group is much lower than ours (4,12 vs 14,87), though it must be taken into account that this work only collected cases that visited their primary attention physician for any reason so many patients that did not visit their doctor could be overseen.

Limitations of the study

Although we chose 3 heterogeneous areas of the Spanish geography, these populations can present differences with the overall Spanish population as they are a stratum of it. On the other hand, the sample is made up by adults older than 18 so it cannot be extrapolated to children and adolescents. As the studied sample was extracted from and independent population census supplied from de User Database from public healthcare institutions from the 2 autonomous communities involved, the population group without a healthcare card is not controlled by our study. Also, in spite of the fact that the sample size was estimated with the data from the only study available that was geographically close and whose populations characteristics were similar to ours, in the end the prevalence obtained in the EPIBERIA study was higher, so the confidence

intervals are relatively adjusted when the prevalence rate is valued globally. Our study has not established the prevalence of subgroups of epilepsy like refractory epilepsy.

IX. BIBLIOGRAFÍA

Abraham K, Maitland A, Bianchi S. Nonresponse in the American Time Use Survey. Who is missing from the data and how much does it matter? Public Opinion Quarterly 2006;70:676–703.

Al Rajeh S, Awada A, Bademosi O, Ogunniyi A. The prevalence of epilepsy and other seizure disorders in an Arab population: a community-based study. Seizure 2001;10(6):410-414.

Anand K, Jain S, Paul E, Srivastava A, Sahariah SA, Kapoor S. Development of a Validated clinical case definition of generalized tonic-clonic seizures for use by community–based health care providers. Epilepsia 2005; 46 (5): 743-750.

Argumosa A, Herranz JL. La repercusión económica de las enfermedades crónicas: El coste de la epilepsia infantil en el año 2000. Bol Pediatr 2001;41:23-9.

Asawavichienjinda T, Sitthi-Amom C, Tanyanont W. Prevalence of epilepsy in rural Thailand: a population based study. J Med Assoc Thai 2002;85(10):1066-1073.

Attia-Romdhane N, Mrabet A, Ben Harima M. Prevalence of epilepsy in Kelibia, Tunisia. Epilepsia 1993;34(6):1028-1032.

Aziz H, Ali SM, Frances P, Khan MI, Hasan KZ. Epilepsy in Pakistan: a population based epidemiologic study. Epilepsia 1994;35:950-8.

Aziz H, Güvener A, Akhtar SW, Hasan KZ. Comparative epidemiology of epilepsy in Pakistan and Turkey: Popupation-based studies using identical protocols. Epilepsia 1997a;38(6):716-722.

Aziz H, Akhtar SW, Hasan KZ. Epilepsy in Pakistan: stigma and psychosocial problems. A population-based epidemiologic study. Epilepsia 1997b; 38(10):1069-73.

Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy-A review. Epilepsy Res 2009; 85:31-45.

Banerjee TK, Ray BK, Das SK, Hazra A, Ghosal MK, Chaudhuri A, Roy T, Raut DK. A longitudinal study of epilepsy in Kolkata, India. Epilepsia 2010;51(12):2384-2391.

Basch EM, Cruz ME, Tapia D, Cruz A. Prevalence of epilepsy in a migrant population near Quito, Ecuador. Neuroepidemiology 1997;16(2):94-98.

Baumann RJ, Marx MB, Leonadakis MG. Epilepsy in rural Kentucky: prevalence in a population of school age children. Epilepsia 1978;19:75-80.

Begui E, Monticelli M, Monza G, Sessa A, Zarrelli M, the Group of Study of Epilepsy in General Practice. Antiepileptic drugs as tracers of disease. A calculation of the prevalence of epilepsy through an analysis of drug consumption. Neuroepidemiology 1991;10:33-41.

Begui E, Hesdorffer D. Prevalence of epilepsy – An unknow quantity. Epilepsia 2014;55(7):963-967.

Beilmann A, Napa A, Soot A, Talvik I, Talvik T. Prevalence of childhood epilepsy in Estonia. Epilepsia 1999;40:1011-1019.

Bell GS, Sander JW. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. Seizure 2001;10(4):306-16.

Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknow quantity - The worldwide prevalence of epilepsy. Epilepsia 2014;55(7):958-962.

Benamer HTS, Grosset DG. A systematic review of the epidemiology of epilepsy in Arab countries. Epilepsia 2009;50(10):2301-2304.

Benavente I, Rubio E, Morales C, Tajada N, Tamargo P. Prevalence of epilepsy amongst adolescents in Huesca, Spain: a community-based study. Eur J Neurol. 2009; 16:1138-4.

Berg AT, Berkovic 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. Epilepsia 2010; 51: 676-85.

Bermejo-Pareja F, Benito-Leon J, Vega-Q S, Díaz-Guzman J, Rivera-Navarro J, Molina JA, Olazaran-Rodríguez J, Morales-González JM. The NEDICES cohort of the elderly. Methodology and mail neurological findings. Rev Neurol 2008;46(7):416-23.

Bexelius C, Merk H, Sandin S, Nyrén O, Kühlmann-Berenzon S, Linde A, Litton JE. Interactive voice response and web-based questionnaries for population-based infectious disease reporting. Eur J Epidemiol 2010;25(10):693-702.

Bhalla D, Chea K, Chamroeun H, Vichea C, Huc P, Samleng C, Sebbag R, et al. Comprensive evaluation of the psychosocial parameters of epilepsy: a representative population-based study in Prey Veng (Cambodia). Epilepsia 2013; 54:1342-1351.

Bharucha NE, Bharucha EP, Bharucha AE, Bhise AV, Schoenberg BS. Prevalence of epilepsy in the Parsy community of Bombay. Epilepsia 1988;29(2):111-115.

Bielen I, Cvitanovic-Sojat L, Bergman-Markovic B, Kosicek M, PlanjarPrvan M, Vuksic L, Miketek G, Matek P. Prevalence of epilepsy in Croatia: a population-based survey. Acta Neurol Scand 2007;116 (6):361–367.

Birbeck GL, Kalichi EMN. Epilepsy prevalence in rural Zambia: a door to door survey. Trop Med Int Health 2004;9(1):92-95.

Birbeck G, Chomba E, Atadzhanov M, Mbewe E, Haworth A. The social and economic impact of epilepsy in Zambia: a cross-sectional study. Lancet Neurol 2007;6(1):39–44.

Boersma F, Eefsting JA, van den Brink W, van Tilburg W. Charasteristics of non-responders and the impact of non-response on prevalence estimates of demencia. Int J Epidemiol 1997;26(5):1055-62.

Borges MA, Min LL, Guerreiro CA, Yacubian EM, Cordeiro JA, Tognola WA, Borges AP, Zanetta DMT. Urban prevalence of epilepsy: populational study in Sao Jose do Rio Preto, a medium sized city in Brazil. Arq Neuropsiquiatr 2004; 62:199–205.

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;62:258-261.

Brewis M, Poskanzer DC, Rolland C, Miller H. Neurological disease in an English city. Acta Neurol Scand 1966;42:suppl24:1-89.

Brodie M, Kwan P. Epilepsy in elderly people. BMJ 2005;331(7528):1317-22.

Brodtkorb E, Sjaastad O. Epilepsy prevalence by individual interview in a Norwegian community. Seizure 2008;17:646-650.

Brooks DR, Avetisyan R, Jarret KM, Hanchate A, Shapiro GD, Pugh MJ, Berlowitz DR, Thurman D, Montouris G, Kazis LE.. Validation of self-reported epilepsy for purposes of community surveillance. Epilepsy Behab 2012;23:57-63.

Brorson LO. Epilepsy among children and adolescents. A clinical, psychometric and social study in the province of Uppsala. 1970. Stockholm: Socialstyrelsen förevisar: Epileptikervarden, pp 1-84 (in Swedish). (Extraido de Forsgren et al., 2005).

Burneo JG, Tellez-Zenteno J, Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: A systematic review of its prevalence and incidence. Epilepsy Res 2005;66:63-74.

Byrne CM, Harrison JD, Young JM, Selby WS, Solomon MJ. Including the questionnarie with an invitation letter did not improve a telephone survey´s response rate. J Clin Epidemiol 2013;60(12):1312-1214.

Carey RN, Reid A, Driscoll TD, Glass DC, Benke G, Fritschi L. An advance letter did not increase the response rates in a telephone survey: a randomized trial. J Clin Epidemiol 2013;66(12):1417-21.

Carod-Artal FJ. Tropical causes of epilepsy. Rev Neurol 2009;49(9):475-482.

Casetta I, Pugliatti M, Faggioli R, et al. Incidence of childhood and adolescence epilepsy: a community-based prospective study in the province of Ferrara and in Copparo, Italy, 1996-2005. Eur J Neurol 2012;19:312-316.

Cavalli-Sforza LL, Piazza A. Human Genomic Diversity in Europe: A summary of recent research and prospects for the future. Eur J Hum Genet 1993;1:3-18.

Cavazzuti GB. Epidemiology of different types of epilepsy in school age children of Modena, Italy. Epilepsia 1980;21:57-62. (Extraido de Forsgren et al., 2005).

Choi BC. Computer assisted telephone interviewing (CATI) for health surveys in public health surveillance: methodological issues and challenges ahead. Chronic Dis Can. 2004;25: 21-7.

Cockerell OC, Eckle I, Goodridge DMG, Sander JWA, Shorvon SD. Epilepsy in a population of 6000 re-examined: secular trends in first attendance rates, prevalence and prognosis. J Neurol, Neurosurg Psychiatry 1995;58:570-576.

Cohen G., Duffy JC Are Nonrespondents to Health Surveys Less Healthy Than Respondents? J. Official Statistics 2002:18:13–23.

Commision 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.

Commision 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 of the International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Epilepsia 1993;34:592-596.

Cossu P, Deriu MG, Casetta I, Leoni S, Daltveit AK, Riise T, Rosati G, Pugliatti M. Epilepsy in Sardinia, Insular Italy: a population-based prevalence study. Neuroepidemiology 2012;39:19-26.

Christensen J, Vestergaard M, Pedersen MG, Pedersen CB, Olsen J, Sidenius P. Incidence and prevalence in Denmark. Epilepsy Res 2007a;76:60-65.

Christensen J, Vestergaard M, Mortesen P, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. Lancet Neurol 2007b;6:693-8.

Criqui M, Barrett-Connor E, Austin M. Differences between Respondents and Non-Respondents in a Population-Based Cardiovascular Disease Study. Am J Epidemiol 1978: 108:367–72.

Cruz ME. Schoenberg BS, Ruales J, Barberis P, Proano J, Bossano F, Sevilla F, Bolis CL. Pilot study to detect neurologic disease in Ecuador among a population with a hight prevalence of endemic goiter. Neuroepidemiology 1985;4(2):108-116.

Cruz Gutierrez del Olmo M, Schoenberg BS, Portera-Sánchez A. Prevalence of neurological diseases in Madrid, Spain. Neuroepidemiology 1989;8:43-47.

Curtin R, Presser S, Singer E. Changes in Telephone Survey Nonresponse over the Past Quarter Century. Public Opin Q 2005;69:87–98.

De Graaf AS. Epidemiological aspects of epilepsy in northern Norway. Epilepsia 1974;15(3):291–299.

De Leeuw E, Callegaro M, Hox J, Korendijk E, Lensvelt-Mulders G. The influence of advance letters on response in telephone surveys. A meta-analysis. Public Opin Q 2007;71:413-443.

De la Court A, Bretever MMB, Meinardi H, Hauser WA, Hofman A. Prevalence of epilepsy in the elderly: the Rotterdam study. Epilepsia 1996;37(2):141-147.

Del Brutto OH, Idrovo L, Santibáñez R, Díaz-Calderón E, Mosquera A, Cuesta F, Navas C. Estudio puerta-a-puerta de enfermedades neurológicas en Atahualpa, una población rural del litoral Ecuatoriano – Metodología y definiciones operacionales. Revista Ecuatoriana de Neurología [en línea]. 2003, vol 12, no. 3, 2003. [fecha de consulta: 27 Marzo 2015]. Disponible en: <http: //www.medicosecuador.com /revecuat neurol /vol12_n3_2003/estudiopuertaapuerta .htm>.

Del Brutto OH. Neurocysticercosis. Continuum (Minneap Minn) 2012a Dec;18(6 Infectious Disease):1392-416.

Del Brutto OH. Neurocysticercosis in Western Europe: a re-emerging disease? Acta Neurol Belg 2012b; 112(4):335-43.

Del Brutto OH. Neurocysticercosis: new thoughts on controversial issues. Curr Opin Neurol 2013;26(3):289-294.

Delgado M, Doménech JM. Fundamentos de Diseño y Estadística. UD 8. Investigación científica: Diseño de estudios. 14ª ed. Barcelona: Signo;2013.

Dent W, Helbok R, Matuja WB, Scheunemann S, Schmutzhard E. Prevalence of active epilepsy in a rural área of South Tanzania. Epilepsia 2005;46(12):1963-1969.

Diagana M, Preux PM, Tuillas M, Ould Hamady A, Druet-Cabanac M. Depistage de l´epilepsie en zones tropicales: validation d´un questionnarie in Mauritane. Bull Soc Pathol Exot 2006;99:103-107.

Dillman DA, Phelps G, Tortora R, Swift K, Kohrell J, Berck J, Messer BJ. Response rate and measurement differences in mixed-mode surveys using mail, telephone,

interactive voice response (IVR) and the Internet. Social Science Research 2009;38(1):1-18.

Dillman DA, Gallegos JG, Frey JH. Reducing refusal rates for telephone interviews. Public Opin Q 1976;40:66-78.

Dunn DW, Johnson CS, Perkins SM, Fastenau PS, Byars AW, deGrauw TJ, Austin JK. Academic problems in children with seizures: relationships with neurophysicological functioning and family variables during 3 years after onset. Epilepsy Behav 2010;19(3):455-61.

Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes among children in Navarre, Spain: 2002 through 2005. J Child Neurol 2008; 23:878-82.

Edwards PJ, Roberts I, Clarke MJ, DiGuiseppi C, Went R, Kwan I, Cooper R, Felix LM, Pratap S. Methods to increase response to postal and electronic questionnaries. Cochrane Databe Sys Rev 2009 Jul 8;(3): MR000008. doi: 10.1002 / 14651858. MR000008. pub4.

Ekman A, Litton JE. New times, new needs; e-epidemiology. Eur J Epidemiol 2007;22(5):285-92.

Endziniene M, Pauza V, Miseviciene I. Prevalence of chilhood epilepsy in Kaunas, Lithuania. Brain Dev 1997;19:379-387. (Extraido de Forsgren et al., 2005).

Ericksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification and severity of epilepsy and epileptic síndromes in children. Epilepsia 1997;38:1275-1282.

Fabiani S, Bruschi F. Neurocysticercosis in Europe: Still a public health concern not only for imported cases. Acta Tropica 2013;128:18-26.

Ferguson PL, Chiprich J, Smith G, Dong B, Wannamaker BB, Kobau R, Thurman DJ, Selassie AJ. Prevalence of self-reported epilepsy, health care access and health behaviors among adults in South Carolina. Epilepsy Behav 2008;13:529-534.

Ferrero Arias J, Pilo Martín I. Prevalence of several neurological diseases in the central provinces of the Iberian Península in eighteen-year-old males. Neurologia. 1991 Mar;6(3):89-94.

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(4):470-2.

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

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross H, Elger C, Engel Jr J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomdon T, Watanabe M, Wiebe S. A practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia 2014;55(4):475-482.

Forsgren L. Prevalence of epilepsy in adults in Northern Sweden. Epilepsia 1992;33(3):450-458.

Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective populationbased study. Epilepsia 1996; 37:224–229.

Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. Eur J Neurol 2005;12:245-253.

Fowler FJ, Gallagher PM, Stringfellow VL, Zaslavsky AM, Thompson JW, Cleary PD. Using telephone interviews to reduce nonresponse bias to mail surveys of health plan members. Med Care 2002;40:190–200.

Fricket RD, Schonlau M. Advantages and disadvantages of Internet research surveys: Evidence from the literature. Field Methods 2002;14:347-367.

Gallitto S, Serra S, La Spina P, Postorino P, Laganà A, Tripodi F, Gangemi S, Calabrò S, Savica R, Di Perri R, Beghi E, Musolino R. Prevalence and charasteristics of epilepsy in the Aeolian Islands. Epilepsia 2005;46:1828-1835.

Galea S, Tracy M. Participation rates in epidemiologic studies. Ann Epidemiol. 2007 Sep;17(9):643-53.

García-Albea E. Cisticercosis en España. Algunos datos epidemiológicos. Rev Clin Esp 1989;184:3-6.

Garcia de Leon. Incidencia y prevalencia de la epilepsia en una muestra completa y selectiva de adultos jovenes. Revista española de epilepsia 1986; 1:35-38.

Garcia-Martin G, Perez-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(1-2):100–8.

García-Noval J, Moreno E, de Mata F, Soto de Alfaro H, Fletes C, Craig PS, Allan JC. An epidemiological study of epilepsy and epileptic seizures in two rural Guatemalan communities. Ann Trop Med Parasitol 2001;95(2):167-175.

García-Ramos R, García Pastor A, Masjuan J, Sánchez C, Gil A. FEEN: Informe sociosanitario FEEN sobre la epilepsia en España. Neurología 2011;26(9):548-555.

Gastaut H. Clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 1970;11(1):102-113.

Giuliani G, Terziani S, Senigaglia AR, Luccioni G, Foschi N, Maffei C. Epilepsy in an Italian community as assessed by a survey for prescriptions of antiepileptic drugs: epidemiology and patterns of care. Acta Neurol Scand 1992;85(1):23–31.

Giussani G, Franchi C, Messina P, Nobili A, Beghi E and the EPIRES Group. Prevalence and incidence of epilepsy in a well-defined population of Northern Italy. Epilepsia 2014a;55(10):1526-33.

Giussani G, Cricelli C, Mazzolieni F, Cricelli I, Pasqua A, Pecchioni, Lapi Francesco, Begui Ettore. Prevalence and Incidence of Epilepsy in Italy Based on a Nationwide Database. Neuroepidemiology 2014b;43(3-4):228-232.

Goodridge DMG, Shorvon SD. Epileptic seizures in a population of 6000. I: Demography, diagnosis and classification, and role of the hospital services. Br Med J (Clin Res Ed) 1983;287(6393):641-5.

Gracia F, Bayard V, Triana E. Prevalencia de enfermedades neurológicas en el Corregimiento Belisario Porras, Distrito de San Miguelito, en Panamá. Rev Med Panama 1988;13:40-45.

Gracia F, de Lao SL, Castillo L, Larreategui M, Archbold C, Brenes MM, Reeves WC. Epidemiology of epilepsy in Guaymi Indians from Bocas del Toro Province, Republic of Panama. Epilepsia 1990;31(6):718-723.

Granieri E, Rosati G, Tola R, Pavoni M, Paolino E, Pinna L, Monetti VC. A descriptive study of epilepsy in the district of Copparo, Italy, 1964–1978. Epilepsia 1983; 24(4): 502–51.

Greene J, Speizer H, Wiitala W. Telephone and web: mixed-mode challenge. Health Serv Res 2008;43:230-248.

Groves RM. Nonresponse rates and nonresponse bias in household surveys. Public Opin Q. 2006;70:646–675.

Guekht A, Hauser WA, Milchakova L, Churillin Y, Shpak A, Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. Epilepsy Res. 2010; 92:209-18.

Haerer AF, Anderson DW, Schoenberg BS. Prevalence and clinical features of epilepsy in a biracial United States population. Epilepsia 1986;27(1):66-75.

Hauser WA, Annegers JF, Kurland L. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minesota: 1940-1980. Epilepsia 1991;32(4):429-445.

Hesdorffer DC. The natural histoy of epilepsy: spontaneous remission and mortality. Epilepsy Currents 2010;10:55-56.

Instituto Aragonés de Estadística. Datos básicos de Aragón 2012. Disponible en: < http://www.aragon.es/estaticos / GobiernoAragon /Organismos / Instituto Aragones Estadistica / Documentos / docs / Areas / Datos Basic / 2012 / DBA2012 _Wb. pdf > Última vez consultado el 27 de febrero de 2015.

Instituto Nacional de Estadística (INE). Cifras de población y censos demográficos: Censo 1 enero 2012. Disponible en < http://www.ine.es >. Última fecha consultada 28 de febrero de 2015.

Instituto Nacional de Estadística (INE). Censos de población viviendas 2011. Nota de prensa. Disponible en < http://www.ine.es/prensa/np775.pdf >. Última fecha consultada 06 de mayo de 2015.

Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P, Chadwick DW. The Clinical Course of Epilepsy and Its Psychosocial Correlates: Findings from a U.K. Community Study. Epilepsia 1996;37(2):148-61.

Jacoby A, Snape D, Baker GA. Epilepsy and social identity: the stigma of a chronic neurological disorder. Lancet Neurol 2005;4(3):171-78.

Jallon P. Epilepsy in developing countries. ILAE workshop report. Epilepsia 1997;38: 1143-1151.

Jallon P. Epilepsy and epileptic disorders, an epidemiological marker? Contributions of descriptive epidemiology. Epileptic Disord 2002; 4(1):1–13.

Joensen P. Prevalence, incidence, and classification of epilepsy in the Faroes. Acta Neurol Scand 1986; 74:150–155.

Johnson T, Cho Y, Campbell R, Holbrook A. Using Community Level Correlates to Evaluate Nonresponse Effects in a Telephone Survey. Public Opinion Quarterly 2006;70:704-719.

Josipovic-Jelic Z, Sonicki Z, Soljan I, Demarin V; Collaborative Group for Study of Epilepsy Epidemiology in Sibenik-Knin County, Croatia. Prevalence and socioeconomic aspects of epilepsy in the Croatian county of Sibenik-Knin: Community-based survey. Epilepsy Behav 2011; 20:686-90.

Kaiboriboon K, Bakaki PM, Lhatoo SD, Koroukian S. Incidence and prevalence of treated epilepsy among poor health and low-income Americans. Neurology 2013;80:1942-1949.

Kaiser C, Kipp W, Asaba G, Mugisa C, Kabagambe G, Rating D, Leichsenring M. The prevalence of epilepsy follows the distribution of onchocerciasis in a west Ugandan focus. Bull World Health Organ 1996;74(4):361-367.

Kanner AM, Barry JJ, Gilliam F, Hermann b, Meador KJ. Depressive and anxiety disorders in epilepsy: do they differ in their potencial to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? Epilepsia 2012a;53:1104-1108.

Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ, Hersdorffer DC, Mula M, Trimble M, Hermann B, Ettinger AE, Dunn D, Caplan R, Ryvlin P, Gilliam F, LaFrance WC Jr. Depression and epilepsy: epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. Epilepsy Behab 2012b;24(2):156-168.

Karaagac N, Yeni SN, Senocak M, Bozloulcay M, Savrun FK, Ozdemir H, Cagatay P. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. Epilepsia 1999;40(5):637-642.

Karouni M, Arulthas S, Larsson PG, Rytter E, Johannessen SI, Landmark CJ. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: a population-based study. Eur J Clin Pharmacol 2010;66:1151-60.

Keezer MR, Pelletier A, Stechysin B, Veilleux M, Jetté N, Wolfson C. The diagnostic test accuracy of a screening questionarie and algorithm in the identification of adults with epilepsy. Epilepsia 2014a;55(11):1763-1771.

Keezer MR, Bouma HK, Wolfson C. The diagnostic accuracy of screening questionnaries for the identification of adults with epilepsy: A systematic review. Epilepsia 2014b;55(11):1772-1780.

Kelvin EA, Hesdorffer DC, Bagiella E, Andrews H, Pedley TA, Shih TT, Leary L, Thurman DJ, Hauser WA. Prevalence of self-reported epilepsy in a multiracial and multiethnic community in New York City. Epilepsy Research 2007;77(2–3):141–150.

Keränen T, Riekkinen PJ, Sillanpää M. Incidence and prevalence of epilepsy in adults in eastern Finland. Epilepsia 1989;30:413-421.

Kessler RC, Little RJA, Groves RM. Advances in strategies for minimizing and adjusting for survey nonresponders. Epidemiol Rev 1995;17:192-204.

Koul R, Razdan S, Motta A. Prevalence and patterns of epilepsy (Lath/Mirgi/Laran) in rural Kashmir, India. Epilepsia 1988;29(2):116-122.

Kwan P, Sander JW. The natural history of the epilepsy: an epidemiological review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75(10):1376-81.

Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2010; 51(6): 1069-77.

Lavados J, Germain L, Morales A, Campero M, Lavados P. A descriptive study of epilepsy in the district of El Salvador, Chile, 1984-1988. Acta Neurol Scand 1992;85(4):249-256.

Leonardi M, Ustan TB. The global burden of epilepsy. Epilepsia 2002;43 Suppl 6:21-25.

Lesser R. Psychogenic seizures. Neurology 1996;46:1499-507.

Li SC, Schoenberg BS, Wang CC, Cheng XM, Zhou SS, Blois CL. Epidemiology of epilepsy in urban areas of the People´s Republic of China. Epilepsia 1985;26(5):391-394.

Linehan C, Kerr MP, Walsh PN, Brady G, Kelleher C, Delanty N, Dawson F, Glynn M. Examining the prevalence of epilepsy and delivery of epilepsy care in Ireland. Epilepsia. 2010; 51(5):845-52.

Linehan C, Tellez-Zenteno JF, Burneo JG, Berg AT. Future directions for epidemiology in epilepsy. Epilepsy Behav 2011;22(1): 112-117.

Loiseau J, Loiseau P, Guyot M, Duche´ B, Dartigues J-F, Aublet B. Survey of seizure disorders in French southwest. I. Incidence of epileptic syndromes. Epilepsia 1990; 31:391–396.

Longe AC, Osuntukun BO. Prevalence of neurological disorders in Udo, a rural community in southern Nigeria. Trop Geogr Med 1989;41(1):36-40.

Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, et al. Semiological Seizure Classification. Epilepsia 1998;39:1006-13.

Luengo A, Parra J, Colas J, Ramos F, Carretas T, Fernandez-Pozos MJ et al. Prevalence of epilepsy in northeast Madrid. J Neurol 2001; 248:762–76.

Mac TL, Tran DS, Quet F, Odermatt P, Preux PM, Tan CT. Epidemiology, aetiology and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. Lancet Neurol 2007;6(6):533-543.

MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JWAS, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. Brain 2000; 123:665–676.

Maremmani C, Rossi G, Bonuccelli U, Murri L. Descriptive epidemiologic study of epilepsy syndromes in a district of northwest Tuscany, Italy. Epilepsia 1991;32(3):294–298.

Mathai KV, Dun DP, Kurland LT, Reeder FA. Convulsive disorders in the Mariana Islands. Epilepsia 1968;9:77-85.

Matías-Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, Díaz-Insa S, Lopez-Gil A, Fernández C. Scientific Committee of the PALM Program. One-year prevalence of migraine in Spain: a nationwide population-based survey. Cephalalgia 2011;31: 463-70

Matias-Guiu J, Serrano-Castro PJ, Mauri-Llerda JA, Hernández-Ramos JA, Sánchez-Álvarez JC, Sanz M. Analysis of factors influencing telephone call response rate in epidemiological study. Scientific World Journal 2014;2014:179375.

McCluskey S, Topping AE. Increasing response rates to lifestyle surveys: a pragmatic vidence review. Perspect Public Health 2011;131(2):89-94.

McName R. Efficiency of two-phase designs for prevalence estimation. Int J Epidemiol 2003;32(6):1072-8.

Medina MT, Durón RM, Martínez L, Osorio JR, Estrada AL, Zúñiga C, Cartagena D, Collins JS, Holder KR. Prevalence, incidence and etiology of epilepsies in rural Honduras: The Salamá Study. Epilepsia 2005;46(1):124-131.

Melcon MO, Kochen S, Vergara RH. Prevalence and clinical features of epilepsy in Argentina. A community-based study. Neuroepidemiology 2007; 28:8–15.

Mendizabal je, Salguero LF. Prevalence of epilepsy in a rural community of Guatemala. Epilepsia 1996;37(4):373-376.

Meneguini F, Rocca W, Grigoletto F, Morgante L, Reggio A, Savettieri G, Di Perri R, Anderson DW for the Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group.. Door-to-door prevalence survey of neurological diseases in a Sicilian population. Background and methods. Neuroepidemiology 1991; 10:70-85.

Meneghini F, Rocca WA, Anderson DW, Grigoletto F, Morgante L, Reggio A, Savettieri G, Di Perri R. For the Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group. Validating screening instruments for neuroepidemiologic surveys: experience in Sicily. J Clin Epidemiol 1992; 45:319–331.

Midanik TL, Greenfield TK. Reports of alcohol-related problems and alcohol dependence for demographic subgroups using interactive voice response (IVR) versus telephone (CATI) surveys: The 2005 US National Alcohol Survey. Drug Alcohol Rev 2010;29(4):392-398.

Montano SM, Villaran MV, Ylquimiche L, Figueroa JJ, Rodriguez S, Bautista CT, Gonzalez AE, Tsang VC, Gilamn RH, Garcia HH; Cysticercosis Working Group in Peru. Neurocysticercosis: association between seizures, serology, and brain CT in rural Peru. Neurology 2005;65(2):229-33.

Morton LM, Cahill J, Hartge P. Reporting participation in epidemiologic studies: A survey of practice. Am J Epidemiol 2006;163(3):197-203.

Muñiz J, Elosua P, Hambleton RK. International Test Commission Guidelines for test translation and adaptation: second edition. Psicotema 2013;25(2):151-157.

Nehra A, Singla S, Bajpai S, Malviya S, Padma V, Tripathi M. Inverse relationship between stigma and quality of life in India: Is epilepsy a disabling neurological condition? Epilepsy Behav 2014;39:116-25.

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(5):883-890.

Ngugi AK, Bottomley C, Chengo E, Zombe MZ, Kazungu M, Bauni E, Mbuba CK,Kleinschmidt I, Newton CR. The validation of a three-stage screening methodology for detecting active convulsive epilepsy in population-based studies in health and demographic surveillance systems. Emerg Themes Epidemiol 2012;9:8.

Nicoletti A, Reggio A, Bartoloni A, Failla G, Bartalesi F, Roselli M, Gamboa H, Salazar E, Paradisi F, Tempera G, Hall A. A Neuroepidemiological survey in rural Bolivia: Backgrounds and methods. Neuroepidemiology 1998;17:273-280.

Nicoletti A, Reggio A, Bartoloni A, Failla G, Sofia V, Bartalesi F et al. Prevalence of epilepsy in rural Bolivia: A door-to-door survey. Neurology 1999; 53(9):2064–2069.

Nicoletti A, Sofia V, Vitale G, Bonelli SI, Bejarano V, Bartalesi F, Tran DS, Preux PM, Zappia M, Bartoloni A. Natural history and mortality of chronic epilepsy in an untreatment population of rural Bolivia: a follow-up after 10 years. Epilepsia 2009;50:2199-2206.

Nohr EA, Frydenberg M, Henriksen TB, Olsen J. Does low participation in cohort studies induce bias? Epidemiology 2006:17:413-418.

Noronha AL, Borges MA, Marques LH, Zanetta DM, Fernandes PT, de Boer H, . Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. Epilepsia 2007; 48(5):880–885.

Ochoa Sangrador C, Palencia Luances R. Study of the prevalence of epilepsy among schoolchildren in Valladolid. Epilepsia 1991;32(6):791-7.

Olafsson E, Hauser WA. Prevalence of epilepsy in rural Iceland: a population-based study. Epilepsia 1999;40(11):1529-34.

Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jönsson B on behalf of the CDBE2010 study group and the European Brain Council. The economic cost of brain disorders in Europe. Eur J Neurol 2012;19(suppl 1):155-162.

Onal AE, Tumerdem Y, Ozturk MK, Gurses C, Baykan B, Gokyigit A, et al. Epilepsy prevalence in a rural area in Istanbul. Seizure. 2002;11(6):397–401.

Osuntokun BO, Schoenberg BS, Nottidge VA, Adeuja A, Kale O, Adeyefa A, Bademosi O, Olumide A, Oyediran ABO, Pearson CA, Bolis CL. Research protocol for measuring the prevalence of neurologic disorders in developing countries. Results of a pilot study in Nigeria. Neuroepidemiology 1982; 1:143–153.

Osuntokun BO, Adeuja AO, Nottidge VA, Bademosi O, Olumide A, Ige O, Yaria F, Bolis CL, Schoenberg BS. Prevalence of the epilepsies in NIgerian Africans: a community-based study. Epilepsia 1987;28(3):272-279.

Ottman R, Hauser WA, Stallone L. Semistructured interview for seizure classification: Agreement with physicians´diagnosis. Epilepsia 1990;31(1):110-115.

Ottman R, Lee J, Hauser W, Hong S, Hesdorffer D, Schupf N, Pedley TA, Scheuer ML. Reliability of seizure classification using a semistructured interview. Neurology 1993;43:563-571.

Ottman R, Barker-Cummings C, Leibson CL, Vasoli VM, Hauser WA, Buchhalter JR. Validation of a brief screening instrument for the ascertainment of epilepsy. Epilepsia. 2010;51: 191-7.

Oun A, Haldre S, Mägi M. Prevalence of adult Epilepsy in Estonia. Acta Neurol Scand 2003; 108:233-242.

Paganini-Hill A, Ducey B, Hawk M. Responders versus nonresponders in a dementia study of the oldest old: the 90+ study. Characteristics of non-responders and the impact of non-response on prevalence estimates of dementia. Am J Epidemiol. 2013;177:1452-8.

Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for the organization of epilepsies: Critical review and contribution. Epilepsia 2012;53(3):399-404.

Parko K, Thurman DJ. Prevalence of epilepsy and seizures in the Navajo Nation 1998-2002. Epilepsia 2009;50:2180-2185.

Piazzini A, Canevini MP, Maggiori G, Canger R. Depression and anxiety in patients with epilepsy. Epilepsy Behav 2001;2:481-9.

Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daure`s JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. Epilepsia. 2008;49(7): 1230-8.

Placencia M, Sander JW, Shorvon SD, Ellison RH, Cascante SM. Validation of a screening questionnaire for the detection of epileptic seizures in epidemiological studies. Brain 1992a; 115(Pt 3):783–794.

Placencia M, Suarez J, Crespo F, Sander JA, Shorvon SD, Ellison SH. A large-scale study of epilepsy in Ecuador: methodological aspects. Neuroepidemiology 1992b;11:74-84.

Placencia M, Shorvon SD, Paredes V, Bimos C, Sander JW, Suarez J, Cascante SM. Epileptic seizures in an Andean región of Ecuador. Incidence and prevalence and regional variation. Brain 1992c;115:771-782.

Pradilla G, , Vesga BE, Leon-Sarmiento FE, Bautista LE, Núñez LC, Vesga E, Gamboa NR; Grupo GENECO. Neuroepidemiology in the eastern region of Colombia. Rev Neurol 2002; 34(11):1035-43.

Preux PM, Druet-Cabanac M. Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. Lancet Neurol 2005 Jan;4(1):21-31.

Pugliatti M, Begui E, Forsgren L, Ekman M, Sobocki P. Estimating the cost of epilepsy in Europe: A review with economic modeling. Epilepsia 2007;48(12):2224-2233.

Radhakrishnan R, Pandian JD, Santhoshkumar T, Thomas SV, Deetha TD, Sarma PS, Jayachandran D, Mohamed E. Prevalence, knowledge, attitude, and practice of epilepsy in Kerala, South India. Epilepsia 2000;41(8):1027-1035.

Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. World Medical Association Declaration of Helsinki. J Med Liban. 1964;42(2):88-9.

Reggio A, Failla G, Patti F, Nicoletti A, Grigoletto F, Meneghini F, Morgante L, Savettieri G, Di Perri R. Prevalence of epilepsy. A door-to-door survey in the Sicilian community of Riposto. Ital J Neurol Sci 1996;17:147–151.

Reutens D, Howell R, Gebert K, Berkovic S. Validation of a questionnaire for clinical seizure diagnosis. Epilepsia 1992;33:1065-1071.

Rocca WA, Savettieri G, Anderson DW, Meneghini F, Grigoletto F, Morgante L, Reggio A, Salemi G, Patti F, Di Perri R for the Sicilian Neuroepidemiology Study (SNES) Group. Door-to-door prevalence survey of epilepsy in three Sicilian municipalities. Neuroepidemiology 2001; 20:237–241.

Rodenburg R, Wagner JL, Austin JK, Kerr M, Dunn DW. Psychosocial issues for children with epilepsy. Epilepsy Behav 2011;22(1):47-54.

Rodriguez HP, Von Glahn T, Rogers WH, Chang H, Fanjiang G, Safran DG. Evaluating patients´ experiences with individual physicians: a randomiced trial of mail, internet, and interactive voice response telephone administration of surveys. Med Care 2006;44:167-174.

Rodríguez Valín E, Díaz García O, Sánchez Serrano LP. Situación del paludismo en España, 2012. Boletín epidemiológico semanal [en línea]. 2012, vol 21, no.8. [fecha de

consulta: 27 abril 2015]. Disponible en <http://revista.isciii.es/bes/article/view Article/806/927.

Russell CW, Boggs DA, Palmer JR, Rosenberg L. Use of a web-based questionnaire in the Black Women's Health Study. Am J Epidemiol, 2010: 172(11): 1286–1291.

Rwiza HT, Kilonzo GP, Haule J, Matuja WBP, Mteza I, Mbena P, Kilima PM, Mwaluko G, Mwaijande F, Rweyemamu G, Matoko A, Jilek-Aall LM. Prevalence and incidence of epilepsy in Ulanga, a rural tanzanian district: A community based study. Epilepsia 1992;33(6):1051-1056.

Salas-Puig J, Gil-Nagel A. Classification of epileptic seizures and syndromes: new proposal. Neurología 2004;19(2):59-66.

Sander JW, Shorvon SD. Incidence and prevalence studies in epilepsy and their metodological problems: a review. J Neurol Neurosurg 1987;50:829-839.

Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies. Epilepsia 1993; 34:1007-1016.

Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;61(5):433–43.

Sander JW, Sillanpää. Natural history and prognosis. In Epilepsia. A comprensive textbook. Engel J and Pedley TA. Eds. Lippincot-Raven 1997; 69-86.

Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. Curr Opin Neurol 2003; 16:165–170.

Schoenberg BS. Recent studies of the epidemiology of epilepsy in developing countries: a coordinated program for prevention and control. Epilepsia 1987;28:721–722.

Selassie AW, Wilson DA, Martz GU, Smith GG, Wagner JL, Wannamaker BB. Epilepsy beyond seizure: A population-based study of comorbidities. Epilepsy Res 2014;108:305-315.

Serrano-Castro PJ, García-Morales I, Hernández-Ramos FJ, Matías-Guiu J, Mauri-Llerda JA, Sánchez-Alvarez JC, et al. Validation of a short useful questionnaire in Spanish for the epidemiological screening of epilepsy in Spain: EPIBERIA Questionnaire. Neurologia 2013; 28(1):24–32.

Shamansky S, Glaser G. Socioeconomic charasteristics of childhood seizure disorders in the New Heaven area: an epidemiological study. Epilepsia 1979;20:457-74.

Shaw WS, Verma SK. Data equivalency of an interactive voice response system for home assessment of back pain and function. Pain Res Manag 2007;12(1):23-30.

Shidharan R, Radhakrishnan K, Ashok PP, Mousa ME. Epidemiological and clinical study of epilepsy in Benghazi, Libya. Epilepsia 1986;27(1):60-5.

Shih TH, Xitao F. Comparing response rates from web and mail surveys: A metaanalysis. Field Methods. 2008;20:249–271.

Shinnar S. The new ILAE classification. Epilepsia 2010;51:715-7.

Shorvon S, Luciano AL. Prognosis of chronic and newly diagnosed epilepsy: revisiting temporal aspects. Curr Opin Neurol 2007;20:208-212.

Sidenvall R, Forsgren L, Blomquist HK, Heijbel J. A community-based prospective incidence study of epileptic seizures in children. Acta Paediatr 1993; 82:62–65.

Sidenvall R, Forsgren L, Heijbel J. Prevalence and charasteristics of epilepsy in children in northern Sweden. Seizure 1996;5(2):139-146.

Siemiatycki J, Campbell S, Richardson L, Aubert D. Quality of response in different population groups in mail and telephone surveys. Am J Epidemiol 1984;120:302–314.

Sillanpää M. Medico-social prognosis of children with epilepsy. Epidemiological study and analysis of 245 patients. Acta Paediatr Scand Suppl 1973; 237: 1–10.

Sinclair M, O'Toole J, Malawaraarachchi M, Leder K. Comparison of response rates and cost-effectiveness for a community-based survey: postal, internet and telephone modes with generic or personalised recruitment approaches. BMC Med Res Methodol. 2012 ;12:132.

Singer E. Nonresponse Bias in Household Surveys. Public Opinion Quarterly 2006; 70:637–645.

Snow RW, Williams RE, Rogers JE, Mung´ala VO, Peshu N. The prevalence of epilepsy in among a rural kenyan population. Its association with premature mortality. Trop Geogr Med 1994; 46(3): 175-179.

Sridharan R, Radhakrishnan K, Ashok PP, Mousa ME. Epidemiological and clinical study of epilepsy in Benghazi, Libya. Epilepsia 1986;27(1):60-65.

Statland JM, Wang Y, Richesson R, Bundy B, Herbelin L, Gomes J, Trivedi J, Venance S, Amato A, Hanna M, Griggs R, Barohn RJ; Cinch Consortium. An interactive voice response diary for patients with non-dystropic myotonia. Muscle Nerve 2011;44(1):30-35.

Syvertsen M, Nakken KO, Edland A, Hansen G, Hellum MK, Koht J. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norweian county- A population based study. Epilepsia 2015; 56(5):699-706.

Tanki SA, Dhobi GN. Epidemiologic aspects of epilepsy. Arch Neurol 1989;46(5):479-80.

Tekle-Haimanot R, Forsgren L, Ekstedt J. Incidence of epilepsy in rural central Ethiopia. Epilepsia 1997;38(5):541-546.

Terraza S, Pujol T, Gascón J, Corachán M. Neurocysticercosis: an imported disease? *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 261-263.

Thomas SV, Nair A. Confronting stigma of epilepsy. Ann Indian Acad Neurol 2011;14(3):158-163.

Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, et al. ILAE Commission on Epidemiology. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. Epilepsia 2011;52(Suppl. 7):2-25.

Tola-Arribas MA, Yugueros MI, Garea MJ, Ortega-Valín F, Cerón-Fernández A, Fernández-Malvido B, San José-Gallegos A, González-Touya M, Botrán-Velicia A, Iglesias-Rodríguez V, Díaz-Gómez B. Prevalence of dementia and subtypes in Valladolid, northwestern Spain: the DEMINVALL study. PLoS One. 2013 Oct 17;8(10):e77688. doi: 10.1371/journal.pone.0077688.

Van Gelder MM, Bretveld RW, Roeleveld N. Web-based questionnaries: the future in epidemiology? Am J Epidemiol 2010;172:1292-1298.

Velez A, Eslada-Cobos J. Epilepsy in Colombia: Epidemiological profile and classification of epileptic seizures and síndromes. Epilepsia 2006;47(1):193-201.

Verma SK, Courtney TK, Lombardi DA, Chan WR, Huang YH, Brennan MJ, Perry MS. Internet and telephonic IVR mixed-mode survey for longitudinal studies: choice, retention and data equivalency. Ann Epidemiol 2014;24:72-74.

Villanueva V, Girón JM, Martín J, Hernández-Pastor LJ, Lahuerta J, Doz M, Cuesta M, Lèvy-Bachelot L, e investigadores del grupo ESPERA. Quality of life and economic impact of refractory epilepsy in Spain: the ESPERA study. Neurologia 2013;28(4):195-204.

Waaler PE, Blom BH, Skeidsvoll H, Mykletum A. Prevalence, classification and severity of epilepsy in children in western Norway. Epilepsia 2000;41:802-810.

Winkler AS, Kerschbaumsteiner K, Stelzhammer B, Meindl M, Kaaya J, Schmutzhard E. Prevalence, incidence and clinical charasteristics of epilepsy: A community-based door-to-door study in northern Tanzania. Epilepsia 2009;50(10):2310-2313.

World Health Organization. Research protocol for measuring the prevalence of neurological disorders in developing countries. Neuroscience programme. Geneva: World Health Organization, 1981.

World Population Prospects: The 2012 Revision. United Nations. Department of Economics and Social Affairs. Disponible en: < http://esa.un.org/wpp/Excel-Data/population.htm >. Ultimo acceso: 2 de Diciembre de 2013.

WHO, 2012. World Health Organization: Epilepsy. WHO Factsheet Nº999 October 2012.

WHO, 2015. World Health Organization: Malaria. WHO Factsheet Nº94 April 2015.

Yemadje LP, Houinato D, Quet F, Druet-Cabanac M, Preux PM. Understanding the differences in prevalence of epilepsy in tropical regions. Epilepsia 2011;52(8):1376-1381.

Younis YO. Epidemiology of epilepsy among school populations in Khartoum Province, Sudan. J Trop Med Hyg 1983;86:213-216. (Extraído de Benamer y Grosset, 2009).

Zielinski JJ. Epidemiology and medicosocial problems of epilepsy in Warsaw. Final report on Research Program no. 19-P-58325-F-01. Psychoneurological Institute, Warsaw. 1974. (Extraído de Forsgren et al., 2005; Sander y Shorvon, 1987).

X. ANEXOS

ANEXO 1. Cuestionario epidemiológico para el diagnóstico de epilepsia (Ottman 2010)

1. Did anyone ever tell you that you had a seizure or convulsion caused by a high fever when you were a child?
2. [Other than the seizure[s] you had because of a high fever] Have you ever had, or has anyone ever told you that you had, a seizure disorder or epilepsy?[b]

Ask the following questions only if subject said "no" to epilepsy or a seizure disorder in q2. Otherwise go to next part of interview

3. [Other than the seizure[s] you had because of a high fever] Have you ever had, or has anyone ever told you that you had, any of the following…[b]
   A. A seizure, convulsion, fit or spell under any circumstances?
   B. Uncontrolled movements of part or all of your body such as twitching, jerking, shaking or going limp?
   C. An unexplained change in your mental state or level of awareness; or an episode of "spacing out" that you could not control?
   D. Did anyone ever tell you that when you were a small child, you would daydream or stare into space more than other children?
   E. Have you ever noticed any unusual body movements or feelings when exposed to strobe lights, video games, flickering lights, or sun glare?
   F. Shortly after waking up, either in the morning or after a nap, have you ever noticed uncontrollable jerking or clumsiness, such as dropping things or things suddenly "flying" from your hands?
   G. Have you ever had any other type of repeated unusual spells?

---

[a]Each question could be answered no, yes, possible, or don't know.

[b]Phrase "Other than the seizure[s] you had because of a high fever" added only if subject responded "yes" or "possible" to question 1.

Ottman R, Barker-Cummings C, Leibson CL, Vasoli VM, Hauser WA, Buchhalter JR. Validation of a brief screening instrument for the ascertainment of epilepsy. Epilepsia. 2010;51: 191—7 (página 192)

ANEXO 2. Cuestionario EPIBERIA

1. ¿Alguna vez le dijeron que cuando usted era un niño tuvo un ataque o convulsión causada por fiebre alta?

☐ No ☐ Sí ☐ Es posible ☐ No sabe

2.[Además del ataque o convulsión causada por fiebre alta cuando usted era un niño] a ¿Alguna vez ha tenido, o alguien le ha dicho que haya padecido epilepsia?

☐ No ☐ Sí ☐ Es posible ☐ No sabe

Realizar las preguntas siguientes sólo si el sujeto dijo "no" a la pregunta 2. De lo contrario, vaya a la segunda parte de la entrevista

3.[Además del ataque o convulsión causada por fiebre alta cuando usted era un niño] a ¿Alguna vez ha tenido, o alguien le ha dicho que haya tenido algo de lo siguiente...?

A. ¿Una crisis epiléptica, una convulsión, un ataque o una ausencia?

☐ No ☐ Sí ☐ Es posible ☐ No sabe

B. ¿Movimientos incontrolables de una parte o de la totalidad de su cuerpo, tales como espasmos o sacudidas?

☐ No ☐ Sí ☐ Es posible ☐ No sabe

C. ¿Un cambio inexplicable en su estado mental o nivel de conciencia, o un episodio de "desconexión mental" fuera de su control?

☐ No ☐ Sí ☐ Es posible ☐ No sabe

D. ¿Alguna vez alguien le dijo que cuando era un niño, soñaba despierto o se quedaba con la mirada perdida más que otros niños?

☐ No ☐ Sí ☐ Es posible ☐ No sabe

E. ¿Movimientos del cuerpo o sensaciones inusuales cuando se expone a luces intermitentes o parpadeantes, a videojuegos o al reflejo del sol?

☐ No ☐ Sí ☐ Es posible ☐ No sabe

F. ¿Poco después de despertarse, ya sea por la mañana o después de una siesta, torpeza o sacudidas incontrolables, que le hayan producido caída de objetos de las manos o que las cosas de repente “salgan volando" de sus manos?

☐ No ☐ Sí ☐ Es posible ☐ No sabe

G. ¿Algún tipo de sensaciones bruscas, breves, anormales y repetitivas, visuales, auditivas, olorosas, sensitivas o pensamientos breves extraños?

☐ No ☐ Sí ☐ Es posible ☐ No sabe

a En caso de que la respuesta a la pregunta 1 sea “sí” o “es posible”, añadir al principio de la pregunta la frase: [Aparte del ataque o convulsión causada por fiebre alta cuando usted era un niño]

Serrano-Castro PJ, García-Morales I, Hernández-Ramos FJ, Matías-Guiu J, Mauri-Llerda JA, Sánchez-Alvarez JC, et al. Validation of a short useful questionnaire in Spanish for the epidemiological screening of epilepsy in Spain: EPIBERIA Questionnaire. Neurologia 2013; 28(1):24–32.

ANEXO 3. Formulario de recogida de datos demográficos de la fase de Validación del cuestionario EPIBERIA

ENTREVISTA Y REVISIÓN DE LA HISTORIA MÉDIC

Nombre (registro interno) =
Nº Hª (registro interno) = Edad = Sexo =

TODOS LOS SUJETOS:

Estudios =
- ☐ Analfabeto funcional
- ☐ Primarios
- ☐ Secundarios
- ☐Universitarios

Tipo de sujeto =
- ☐ Epilepsia
- ☐ Enfermedad no epiléptica
- ☐ Voluntario sano

Enfermedad no epiléptica =
- ☐ Cefalea
- ☐ Enfermedad neurológica degenerativa
- ☐ Enfermedad neurológica autoinmune
- ☐ Enfermedad neurológica vascular
- ☐ Otra enfermedad neurológica
- ☐ Enfermedad no neurológica =

SÓLO PACIENTES CON EPILEPSIA:

Edad al diagnóstico de epilepsia =

Síndrome epiléptico =
- ☐ Generalizado
- ☐ Focal
- ☐ Indeterminado

Etiología de la epilepsia =
- ☐ Idiopática
- ☐ Sintomática =
- ☐ Criptogénica

Tipos de crisis =
(Puede ser múltiple)
- ☐ Focal simple motora
- ☐ Focal simple no motora
- ☐ Focal compleja
- ☐ Focal secundariamente generalizada convulsiva tónico-clónica
- ☐ Generalizada convulsiva tónico-clónica
- ☐ Ausencias
- ☐ Mioclónicas
- ☐ Otras generalizadas

Tratamiento con FAE =
- ☐ Si
- ☐ No

Nº de FAE previos = ☐ 1
☐ 2
☐ 3
☐ > 3

Nº de FAE actuales = ☐ 1
☐ 2
☐ >2

Crisis en el último año =
- ☐ Sí
- ☐ No

Crisis en los últimos cinco años =
(Epilepsia activa)
- ☐ Sí
- ☐ No

Reúne criterios de resistencia a FAE,
según la definición de la ILAE =
- ☐ Sí
- ☐ No

Comorbilidad =
- ☐ Ansiedad
- ☐ Depresión
- ☐ Psicosis
- ☐ Patología digestiva
- ☐ Patología cardio-respiratoria
- ☐ Oncológica
- ☐ Otra =

Comentarios =

ANEXO 4. Introducción a la entrevista telefónica realizada en la Fase 1

Buenos días / tardes,

Mi nombre es _____, le llamamos de la Sociedad Española de Neurología, me gustaría hablar con D / Dña _____. El motivo de mi llamada es que la Sociedad Española de Neurología está realizando en la comunidad que reside un estudio de prevalencia en epilepsia y nos gustaría contar con su colaboración en él.

En primer lugar explicarle que el estudio se realizará en tres provincias (Almería, Sevilla y Zaragoza) y estará compuesto de dos fases. La primera fase consiste en una entrevista telefónica, donde se le realizarán preguntas en referencia a su salud, de las que tomaré nota. Una vez finalizada la entrevista, las notas que tome serán remitidas al investigador de zona el Dr Pedro Serrano / Dr Jose Ángel Mauri / Dr Francisco José Hernández (Neurólogo del Hospital de Torrecárdenas en Almería / Hospital Lozano Blesa en Zaragoza / Hospital Infanta Cristina de Badajoz) donde valorará las respuestas obtenidas. Una vez revisada su encuesta y tras conocer los resultados es posible que nos volvamos a poner en contacto con Ud., para que realice una segunda fase. Esta segunda fase, consiste en una revisión neurológica básica por parte del doctor, para verificar un posible nuevo caso de epilepsia.

Recordarle que desde la Sociedad Española de Neurología, nos comprometemos a mantener la mayor discreción en lo que respeta a sus datos personales tal y como la ley de protección de datos indica, no obstante en cualquier momento puede ponerse en contacto con nosotros en el 913148453, e indicarnos que no está interesado en seguir con el estudio.

Sr / Sra _____, ¿estaría interesado en colaborar con el estudio?

Si dice que si, se comenzará con las preguntas del cuestionario y si dice que no, se le agradecerá la atención recibida y se pasará a la siguiente llamada.

ANEXO 5. Notas de prensa remitidas en la Fase 1 o Fase de cribado

La SEN elige a Sevilla para la realización del primer estudio poblacional sobre epilepsia que se realiza en nuestro país

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGIA

La Sociedad Española de Neurología (SEN) está realizando en Sevilla la investigación EPIBERIA, un estudio epidemiológico muy ambicioso y pionero que pretende conocer con mayor exactitud la prevalencia de nuevos casos de epilepsia en diferentes zonas geográficas de España.

7 de marzo de 2013.- Sevilla, Almería y Zaragoza han sido las localizaciones elegidas por la Sociedad Española de Neurología (SEN) como lugares clave para llevar a cabo el primer estudio epidemiológico poblacional sobre epilepsia que se realiza en nuestro país. Se trata de EPIBERIA, una investigación ambiciosa y pionera que, en colaboración con la Sociedad Andaluza de Epilepsia, la SEN y su Grupo de Estudio de Epilepsia están comenzando a realizar. El objetivo es no sólo conocer de forma más fiable –hasta la fecha solo existen estimaciones- la incidencia de nuevos casos de epilepsia en diferentes zonas geográficas de España, sino elaborar una Guía dirigida a administraciones, hospitales, facultades de medicina, y a otras entidades del ámbito sociosanitario que permita avanzar en su conocimiento y abordaje.

"Una de las mayores prioridades que detectaba el Grupo de Estudio de Epilepsia de la SEN, para mejorar el conocimiento de este trastorno neurológico, era la realización de un estudio epidemiológico poblacional que nos ayudara a identificar con mayor exactitud el número de pacientes existentes en nuestro país", señala el Dr. Pedro Serrano Castro, miembro del Grupo de Estudio de Epilepsia de la SEN e Investigador Principal de EPIBERIA. *"Los estudios epidemiológicos que se han realizado en España sólo tienen en cuenta los datos registrados por la Seguridad Social, por lo que no se contabilizan todos aquellos casos que hayan sido tratados por el sistema sanitario privado, o aquellos en los que los afectados lo oculten, ya que todavía es una enfermedad muy estigmatizada. Este aspecto, unido a la necesidad de proporcionar una mayor información sobre esta enfermedad a todos los agentes implicados, nos llevó a iniciar EPIBERIA".*

Gracias a la colaboración de las distintas administraciones de Andalucía y Aragón, así como a la implicación de los Servicios de Neurología de estas ciudades, la SEN cuenta ya con una amplia base de datos para realizar este estudio. En concreto, y para el estudio en Sevilla, se ha elegido al Distrito Sanitario Sevilla Norte que comprende a los pacientes del Hospital Universitario Virgen Macarena -con sus centros periféricos y de especialidades (p.e. El Hospital de San Lázaro)-, el Centro Hospitalario de Alta Resolución (CHARE) de Constantina, así como el Hospital de Llerena (Badajoz) puesto que atiende a pacientes de los municipios de Guadalcanal y Alanís.

Tras obtener una base poblacional de más 270.000 personas, se ha trabajado ya en una primera fase, y se han seleccionado a unos 3.000 sevillanos con los que se contactará para realizar una entrevista telefónica con mayor profundidad. *"Así pues, esta semana comenzaremos a realizar una encuesta telefónica anónima entre los sevillanos, con el objetivo de obtener datos con nuevos posibles casos de epilepsia. Una vez finalizada la encuesta, y tras la puesta en común de los resultados obtenidos en cada zona, la investigación se completará con un examen neurológico realizado por facultativos especializados en esta enfermedad",* explica el Dr. Francisco José Hernández Ramos, miembro del Grupo de Estudio de Epilepsia de la SEN y responsable de EPIBERIA en Sevilla.

La epilepsia es un trastorno neurológico crónico y una de las enfermedades neurológicas más frecuentes ya que se calcula que la padecen unas 300.000 personas en España. La epilepsia presenta picos en la infancia, y sobre todo en el anciano, en el que los fármacos antiepilépticos incrementan el riesgo de efectos adversos. Bajo el término "epilepsia" también se engloban un

gran número de síndromes y enfermedades que se definen por una edad de inicio, unos tipos de crisis, ciertos patrones electroencefalográficos y una etiología que puede ser estructural, metabólica o genética.

Para más información:
Ana Pérez Menéndez
Departamento de Prensa de la Sociedad Española de Neurología (SEN)
91.314.84.53 (ext. 6)

La SEN elige a Zaragoza como ciudad clave para la realización del primer estudio poblacional sobre epilepsia que se realiza en nuestro país

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGIA

La Sociedad Española de Neurología (SEN) está realizando en Zaragoza la investigación EPIBERIA, un estudio epidemiológico muy ambicioso y pionero que pretende conocer con mayor exactitud la prevalencia de nuevos casos de epilepsia en diferentes zonas geográficas de España.

18 de octubre de 2012.- Almería, Sevilla y Zaragoza han sido las ciudades elegidas por la Sociedad Española de Neurología (SEN) como lugares clave para llevar a cabo el primer estudio epidemiológico poblacional sobre epilepsia que se realiza en nuestro país. Se trata de EPIBERIA, una investigación ambiciosa y pionera que, en colaboración con la Sociedad Andaluza de Epilepsia, la SEN y su Grupo de Estudio de Epilepsia están comenzando a realizar en estas localidades. El objetivo es no sólo conocer de forma más fiable –hasta la fecha solo existen estimaciones- la incidencia de nuevos casos de epilepsia en diferentes zonas geográficas de España, sino elaborar una Guía dirigida a administraciones, hospitales, facultades de medicina, y a otras entidades del ámbito sociosanitario que permita avanzar en su conocimiento y abordaje.

"Una de las mayores prioridades que detectaba el Grupo de Estudio de Epilepsia de la SEN, para mejorar el conocimiento de este trastorno neurológico, era la realización de un estudio epidemiológico poblacional que nos ayudara a identificar con mayor exactitud el número de pacientes existentes en nuestro país", señala el Dr. José Ángel Mauri Llerda, Coordinador del Grupo de Estudio de Epilepsia de la SEN y responsable de EPIBERIA en Zaragoza. *"Los estudios epidemiológicos que se han realizado en España sólo tienen en cuenta los datos registrados por la Seguridad Social, por lo que no se contabilizan todos aquellos casos que hayan sido tratados por el sistema sanitario privado, o aquellos en los que los afectados lo oculten, ya que todavía es una enfermedad muy estigmatizada. Este aspecto, unido a la necesidad de proporcionar una mayor información sobre esta enfermedad a todos los agentes implicados, nos llevó a iniciar EPIBERIA".*

Gracias a la colaboración de las distintas administraciones de Andalucía y Aragón, así como a la implicación de los Servicios de Neurología de estas ciudades, la SEN cuenta ya con una amplia base de datos para realizar este estudio. En pocos días, se comenzará a realizar una encuesta telefónica anónima entre los zaragozanos, con el objetivo de obtener datos con nuevos posibles casos de epilepsia. Una vez finalizada la encuesta, y tras la puesta en común de los resultados obtenidos en cada zona, la investigación se completará con un examen neurológico realizado por facultativos especializados en esta enfermedad.

La epilepsia es un trastorno neurológico crónico y una de las enfermedades neurológicas más frecuentes ya que se calcula que la padecen unas 300.000 personas en España. La epilepsia presenta picos en la infancia, y sobre todo en el anciano, en el que los fármacos antiepilépticos incrementan el riesgo de efectos adversos. Bajo el término "epilepsia" también se engloban un gran número de síndromes y enfermedades que se definen por una edad de inicio, unos tipos de crisis, ciertos patrones electroencefalográficos y una etiología que puede ser estructural, metabólica o genética.

Para más información:
Ana Pérez Menéndez
Departamento de Prensa de la Sociedad Española de Neurología (SEN)
91.314.84.53 (ext. 6)

La SEN elige a Almería como ciudad clave para la realización del primer estudio poblacional sobre epilepsia que se realiza en nuestro país

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGIA

La Sociedad Española de Neurología (SEN) está realizando en Almería la investigación EPIBERIA, un estudio epidemiológico muy ambicioso y pionero que pretende conocer con mayor exactitud la prevalencia de nuevos casos de epilepsia en diferentes zonas geográficas de España.

15 de enero de 2013.- Almería, Sevilla y Zaragoza han sido las ciudades elegidas por la Sociedad Española de Neurología (SEN) como lugares clave para llevar a cabo el primer estudio epidemiológico poblacional sobre epilepsia que se realiza en nuestro país. Se trata de EPIBERIA, una investigación ambiciosa y pionera que, en colaboración con la Sociedad Andaluza de Epilepsia, la SEN y su Grupo de Estudio de Epilepsia están comenzando a realizar en estas localidades. El objetivo es no sólo conocer de forma más fiable –hasta la fecha solo existen estimaciones- la incidencia de nuevos casos de epilepsia en diferentes zonas geográficas de España, sino elaborar una Guía dirigida a administraciones, hospitales, facultades de medicina, y a otras entidades del ámbito sociosanitario que permita avanzar en su conocimiento y abordaje.

"Una de las mayores prioridades que detectaba el Grupo de Estudio de Epilepsia de la SEN, para mejorar el conocimiento de este trastorno neurológico, era la realización de un estudio epidemiológico poblacional que nos ayudara a identificar con mayor exactitud el número de pacientes existentes en nuestro país", señala el Dr. Pedro Serrano Castro, miembro del Grupo de Estudio de Epilepsia de la SEN y responsable de EPIBERIA en Almería. *"Los estudios epidemiológicos que se han realizado en España sólo tienen en cuenta los datos registrados por la Seguridad Social, por lo que no se contabilizan todos aquellos casos que hayan sido tratados por el sistema sanitario privado, o aquellos en los que los afectados lo oculten, ya que todavía es una enfermedad muy estigmatizada. Este aspecto, unido a la necesidad de proporcionar una mayor información sobre esta enfermedad a todos los agentes implicados, nos llevó a iniciar EPIBERIA".*

Gracias a la colaboración de las distintas administraciones de Andalucía y Aragón, así como a la implicación de los Servicios de Neurología de estas ciudades, la SEN cuenta ya con una amplia base de datos para realizar este estudio. En pocos días, se comenzará a realizar una encuesta telefónica anónima entre los almerienses, con el objetivo de obtener datos con nuevos posibles casos de epilepsia. Una vez finalizada la encuesta, y tras la puesta en común de los resultados obtenidos en cada zona, la investigación se completará con un examen neurológico realizado por facultativos especializados en esta enfermedad.

La epilepsia es un trastorno neurológico crónico y una de las enfermedades neurológicas más frecuentes ya que se calcula que la padecen unas 300.000 personas en España. La epilepsia presenta picos en la infancia, y sobre todo en el anciano, en el que los fármacos antiepilépticos incrementan el riesgo de efectos adversos. Bajo el término "epilepsia" también se engloban un gran número de síndromes y enfermedades que se definen por una edad de inicio, unos tipos de crisis, ciertos patrones electroencefalográficos y una etiología que puede ser estructural, metabólica o genética.

Para más información:
Ana Pérez Menéndez
Departamento de Prensa de la Sociedad Española de Neurología (SEN)
91.314.84.53 (ext. 6)

ANEXO 6. Cuestionario de la segunda fase de EPIBERIA

CUESTIONARIO DE LA 2ª FASE DE EPIBERIA

Nº EPIBERIA:

CENTRO:

ANTECEDENTES FAMILIARES RELACIONADOS:
☐ Historia familiar de epilepsia idiopático o con componente genético.
☐ Historia familiar de Convulsiones febriles

ANTECEDENTES PERSONALES DE INTERÉS:
☐ Historia personal de Convulsiones febriles
☐ Historia de sufrimiento fetal.
☐ Historia de infecciones del SNC en primera infancia.
☐ Historia de TCE relevante.

ANAMNESIS ESENCIAL (250 caracteres):

EXPLORACION NEUROLÓGICA NORMAL: ☐ Sí ☐ No*

* En caso negativo, señalar los datos de interés.

ANÁLISIS DE HISTORIA (PUEDEN ASOCIARSE MÁS DE UNO):

Pérdida de conciencia: ☐ Sí ☐ No
Origen sospechado en función de datos de anamnesis y exploratorios:

☐ Epiléptica
☐ Sincopal
☐ Psicógena
☐ Otra no epiléptica
☐ Equívoca
☐ Confusión poscrítica mayor de un minuto ☐ Sí ☐ No
☐ Lesiones corporales ☐ Sí ☐ No
☐ Pérdida de tono corporal ☐ Sí ☐ No

Actividad motora: ☐ Sí ☐ No
☐ Epiléptica
☐ Tónico-clónica
☐ Tónica
☐ Mioclónica
☐ Automática simple
☐ Automática compleja
☐ No epiléptica (Diagnóstico):
☐ Equívoca

Alteraciones sensitivas: ☐ Sí ☐ No
☐ Epilépticas
☐ No epilépticas (Diagnóstico):
☐ Equívocas

Alteraciones sensoriales: ☐ Sí ☐ No
☐ Epilépticas
☐ No epilépticas (Diagnóstico):
☐ Equívocas

Alteraciones cognitivas: ☐ Sí ☐ No
☐ Epilépticas
☐ No epilépticas (Diagnóstico):
☐ Equívocas

Alteraciones emocionales: ☐ Sí ☐ No
☐ Epilépticas
☐ No epilépticas (Dioagnóstico):
☐ Equívocas

Caídas: ☐ Sí ☐ No
☐ Epilépticas
☐ No epilépticas (Diagnóstico):
☐ Equívocas
Nº EPIBERIA:

En función de los resultados de la Anamnesis, usted diría que este enfermo es:

☐ Padece un síndrome epiléptico de manera incuestionable.
☐ Podría padecer un síndrome epiléptico, pero necesito pruebas complementarias.
☐ No padece un síndrome epiléptico.

Si ha marcado la casilla del primer supuesto, es posible que el enfermo ya tenga un diagnostico previo de epilepsia. En ese caso, rellene los datos de P. complementarias existentes y pase a la última página.
Si ha marcado la casilla del segundo supuesto, pase a la página siguiente.
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

EEG basal:

☐ Normal ☐ Act. Epileptiforme focal ☐ Act. Epileptiforme generalizada

☐ Enlentecimiento focal ☐ Enlentecimiento generalizado ☐ Hallazgos inespecíficos

EEG en privación de sueño:
☐ Normal ☐ Act. Epileptiforme focal ☐ Act. Epileptiforme generalizada

☐ Enlentecimiento focal ☐ Enlentecimiento generalizado ☐ Hallazgos inespecíficos

Monitorización de crisis vídeo-EEG (Descripción sucinta):

TAC cerebral:
☐ Normal
☐ Hallazgo focal (Diagnóstico):
☐ Hallazgo generalizado (Diagnóstico):
☐ Hallazgo inespecífico (Descripción sucinta):

RM cerebral:
☐ Normal
☐ Hallazgo focal (Diagnóstico):
☐ Hallazgo generalizado (Diagnóstico):
☐ Hallazgo inespecífico (Descripción sucinta):

Otras (Describir prueba y resultado sucinto):

FICHA GLOBAL DE EVALUACION DEL CASO

FECHA DE INICIO DE LOS SÍNTOMAS:

FECHA DE DIAGNÓSTICO CONCRETO:

DIAGNOSTICO FINAL:

Tipo de crisis (filiación según ILAE):

Tipo de epilepsia
☐ Focal ☐ Generalizada ☐ Indeterminada

Síndrome epiléptico (si es conocido):

Etiología
☐ Sintomática (diagnóstico):
☐ Presuntamente sintomática
☐ Idiopática

Evento paroxístico no epiléptico (Diagnóstico sindrómico y de la enfermedad):

COMORBILIDAD ASOCIADA
☐ Patología psiquiátrica (Diagnóstico/s):
☐ Patología cognitiva (Diagnóstico/s):
☐ Patología del sueño (Diagnóstico/s):
☐ Cefaleas (Diagnóstico/s):
☐ Patología vascular (Diagnóstico/s):
☐ Patología digestiva (Diagnóstico/s):
☐ Patología degenerativa (Diagnóstico/s):
☐ Otras patologías (Diagnóstico/s):

Nº EPIBERIA:
Si el diagnóstico final es EPILEPSIA en cualquiera de sus formas

TRATAMIENTOS PREVIOS
☐ Farmacológico (fármaco/s antiepiléptico/s tomados):

☐ Quirúrgico (descripción):

☐ Otro (descripción):

TRATAMIENTO ACTUAL (fármaco/s antiepiléptico/s y dosis):

TRATAMIENTO ACTUAL (otros fármacos con su indicación y dosis):

ACTIVIDAD DE LA EPILEPSIA
Crisis en los últimos 5 años (activa) ☐ Sí ☐ No
Número estimado de crisis:
Tipo/s de crisis:

Crisis en el último año ☐ Sí ☐ No
Número estimado de crisis:
Tipo/s de crisis:

Período libre de crisis superior a 5 años ☐ Sí ☐ No

Período libre de crisis superior a 1 año ☐ Sí ☐ No

EPILEPSIA REFRACTARIA **
Criterios de refractariedad durante la evolución ☐ Sí ☐ No
Criterios de refractariedad en el momento actual ☐ Sí ☐ No

COMENTARIOS RELEVANTES (250 caracteres):

** Epilepsia refractaria: Aquella en la que no se ha conseguido una "evolución libre de crisis" tras haber tomado dos fármacos antiepilépticos, en monoterapia o asociados, apropiados y tomados de forma adecuada, no retirados por intolerancia.

"Evolución libre de crisis" = Ausencia de cualquier tipo de crisis (incluido auras), durante un período mínimo, superior a tres veces el tiempo entre crisis más largo en el año previo a la instauración del tratamiento con el fármaco, o bien durante 1 año desde que se instauró el tratamiento con ese fármaco, eligiendo el período más largo.

ANEXO 7. Consentimiento informado escrito de la Fase 2 o Fase de confirmación

Hoja de información a los pacientes. ESTUDIO EPIBERIA.

Título del proyecto: **ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LA EPILEPSIA EN ESPAÑA. ESTUDIO EPIBERIA.**

Investigador principal: Dr. Pedro J. Serrano Castro. Director de la Unidad de Neurología clínica y diagnóstica del Hospital Torrecárdenas. Almería.

Comité de Dirección del Estudio: Dr. PJ Serrano-Castro (Almería), Dr FJ Hernandez-Ramos (Badajoz), Dr JA Mauri-Cerda (Zaragoza), Dr JC Sanchez-Alvarez (Granada), Dr. J Sancho-Rieger (Valencia) y Dr. J Matias-Guiu (Madrid).

Apreciado/a Sr/a.,

Se le invita a participar en un estudio epidemiológico que intenta averiguar la prevalencia de la epilepsia en España, por lo que antes de confirmar su participación en este estudio de investigación, es importante que entienda en qué consiste. Por favor, lea detenidamente este documento y haga a su médico todas las preguntas que le puedan surgir.

NATURALEZA Y PROPOSITO DEL ESTUDIO

El objetivo es la realización de un estudio de prevalencia de base poblacional que abarque diferentes territorios de la geografía española, entendiendo como prevalencia de la epilepsia el número de enfermos existentes en una población determinada en un momento concreto (prevalencia puntual) o en un periodo de tiempo (prevalencia de periodo).

El estudio EPIBERIA se dividirá en 2 fases. La fase inicial corresponde a una fase de cribado en la que, a través de un cuestionario dirigido a la población general, se pueda identificar las personas que reúnan alguna probabilidad de presentar epilepsia.

En una segunda fase, un análisis llevado a cabo por expertos en la materia sobre esa población de riesgo tratará de identificar de manera inequívoca los casos verdaderos de epilepsia. Dicho estudio incluirá la valoración clínica y exploratoria del enfermo y, en caso necesario, la realización de estudios neurofisiológicos (EEG) y/o de imagen si fuera recomendable en función de los resultados de dicha evaluación.

Usted ha sido citado porque en el estudio de cribado obtuvimos información que podría ser indicativa de que padece algún tipo de síndrome epiléptico. Es importante comprender que hasta que no se produzca el análisis experto de esta segunda fase, no existirá ningún diagnóstico definitivo.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Si usted accede a colaborar en este estudio, debe saber que serán utilizados algunos datos sobre su salud. Sus documentos médicos podrían ser revisados por personas dependientes de las Autoridades Sanitarias, miembros de comités éticos independientes y otras personas designadas por ley para comprobar que el estudio se está llevando a cabo correctamente.

RIESGOS E INCONVENIENTES

La participación en el estudio no implica ningún riesgo ni inconveniente adicional salvo los derivados de las pruebas complementarias que el experto que lo va a explorar considere necesarias realizar para llegar a un diagnóstico certero.

POSIBLES BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Quizás usted no obtendrá ningún beneficio directo de este estudio, pero permitirá obtener información importante, y de gran ayuda para mejorar la situación de pacientes con epilepsia. Si decide participar en

el estudio, se le proporcionará cualquier información adicional que se obtenga durante el desarrollo del estudio, que pueda afectar a su decisión de participar en el mismo.

PARTICIPACION VOLUNTARIA / RETIRADA

Su participación es totalmente voluntaria. Es usted libre de rechazar o no la posibilidad de colaborar en este estudio sin que por ello se vea afectada su futura atención médica.

POLÍTICA DE CONFIDENCIALIDAD

Sus datos serán objeto de un tratamiento disociado, de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable. Todos sus datos se mantendrán estrictamente confidenciales y exclusivamente su médico conocerá su identidad. Ningún dato personal que permita su identificación será accesible a ninguna persona que no sea su médico, ni podrán ser divulgados por ningún medio, conservando en todo momento la confidencialidad médico-paciente.

Los resultados del estudio serán recogidos y guardados de forma anónima y disociada, vinculándose a un código (número de paciente), de manera que únicamente su médico puede conocer su identidad.

FUENTE PARA MÁS INFORMACIÓN

Si desea hacer alguna pregunta o aclarar algún tema relacionado con el estudio, o si precisa ayuda por cualquier problema de salud relacionado con este estudio, por favor, no dude en ponerse en contacto con:

Dr. Pedro J. Serrano Castro Teléfono: 671562365

Consentimiento informado. ESTUDIO EPIBERIA.

Título: **ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LA EPILEPSIA EN ESPAÑA. ESTUDIO EPIBERIA.**

Investigador principal: Dr. Pedro J. Serrano Castro. Director de la Unidad de Neurología y Neurofisiología del Hospital Torrecárdenas. Almería.

Yo,.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dr. ……..

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera.

2ª Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

De igual modo, declaro haber sido informado de las medidas que serán adoptadas, en aras a garantizar la confidencialidad y disociación de cuanta información sobre mi persona pudiere recogerse durante el desarrollo del estudio, así como de la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición a través de una petición formal realizada ante el responsable del Estudio en su centro de salud.

Presto libremente mi consentimiento para participar en el estudio.

....

(Fecha) (Firma del participante)

ANEXO 8. Nota de prensa remitida en la Fase 2

24 de mayo: Día Nacional de la Epilepsia

En España existen unos 100.000 pacientes con epilepsia que aún no han conseguido detener las crisis

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGIA

- **En nuestro país, unas 400.000 personas padecen alguna forma de epilepsia y, cada año se detectan entre 12.400 y 22.000 nuevos casos.**
- **Entre un 20 y un 30% de los pacientes siguen necesitando de algún tratamiento alternativo al arsenal farmacológico actual y no todos los casos son susceptibles de ser tratados quirúrgicamente.**
- **La cirugía de la epilepsia en pacientes no controlados con fármacos tiene un porcentaje de éxito de entre un 46 a un 70%.**
- **En Sevilla, Almería y Zaragoza, la SEN ha comenzado a realizar la segunda fase de la investigación EPIBERIA, el primer estudio epidemiológico que se lleva a cabo en España sobre esta enfermedad.**
- **La SEN apuesta por reorganizar la asistencia diagnóstica y terapéutica de la epilepsia para avanzar hacia una atención integral y más especializada.**

23 de mayo de 2013.- El 24 de mayo se conmemora el Día Nacional de la Epilepsia, un conjunto heterogéneo de enfermedades neurológicas producidas por una alteración en el cerebro y con graves consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales. En su conjunto, es una de las enfermedades neurológicas más comunes pues, según estimaciones de la Sociedad Española de Neurología (SEN), y a tenor de los últimos estudios realizados, en España, unas 400.000 personas padecen alguna forma de epilepsia y, cada año se detectan entre 12.400 y 22.000 nuevos casos.

"Gracias a los importantes avances que se han producido en los últimos 20 años en investigación farmacológica, hemos pasado de manejar sólo seis fármacos, a más de una veintena, lo que ha permitido que un gran porcentaje de los pacientes puedan controlar correctamente las crisis. Así que, actualmente, un 70% de los pacientes consiguen remitir sus crisis, bien por la utilización de fármacos, como por remisión espontánea", señala el Dr. Juan Mercadé Cerdá, Coordinador del Grupo de Estudio de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología (SEN). *"Además, se ha mejorado mucho en las técnicas diagnósticas. Gracias a la cada vez mayor implantación de Video EEG, se puede estudiar con mayor precisión las manifestaciones clínicas y el diagnóstico diferencial con otros tipos de crisis no epilépticas, así como identificar de forma más exacta la localización cerebral del origen de las mismas".*

No obstante, un porcentaje importante de personas farmacorresistentes siguen necesitando de otros tratamientos más selectivos, como puede ser la cirugía o la estimulación cerebral. Y es que se calcula que, en nuestro país, hasta 100.000 pacientes necesitarían algún tratamiento alternativo al arsenal farmacológico actual y no todos los casos son susceptibles de ser tratados quirúrgicamente. *"Hoy por hoy, la cirugía de la epilepsia en pacientes no controlados con fármacos tiene un porcentaje de éxito de entre un 46 a un 70%. Sin embargo, tanto de la posibilidad de que un paciente farmacorresistente pueda ser intervenido quirúrgicamente, como de su éxito, dependen factores como la localización cerebral de las crisis o la presencia o no de lesiones estructurales",* explica el Dr. Juan Mercadé Cerdá.

La epilepsia, y sobre todo en el caso de los pacientes farmacorresistentes, tiene una importante repercusión socio-sanitaria. Se estima que el coste medio anual de los recursos utilizados por un paciente farmacorresistente en España se acercaría a los 7.000€. Pero además, un estudio

elaborado por la SEN señala que el 44% de los pacientes farmacorresistentes no pueden trabajar por su enfermedad, el 37,5% de las familias ven afectada su economía de forma considerable y un 32,9% de los pacientes necesitan un cuidador. Pero no sólo la epilepsia farmacorrestente, la epilepsia afecta tanto al paciente como a la familia, los amigos y el entorno escolar y laboral. Tal y como se señala en *Libro Blanco de la Epilepsia en España* que la SEN acaba de presentar, casi un 70% de los pacientes piensan que su enfermedad les afecta mucho o bastante su calidad de vida, y un 60% ven o vieron afectado su rendimiento académico. *"Además, aunque se detecta que la sociedad cada vez está más informada, aún hoy en día es una enfermedad que puede estigmatizar y discriminar",* comenta el Dr. Juan Mercadé.

Con el objetivo de analizar la situación en la que se encuentra la epilepsia en España, detectar áreas de mejora y diseñar actividades que ayuden a mejorar la atención de los pacientes, el Grupo de Estudio de Epilepsia de la SEN está poniendo en marcha diversos proyectos. Además de las recientes *Guías Oficiales de Diagnóstico y Tratamiento de la Epilepsia de la SEN* y del *Libro Blanco de la Epilepsia en España*, se ha comenzado a llevar a cabo la segunda fase de la investigación EPIBERIA y, en breve, se publicará *Atención médica de la Epilepsia en España 2013. "Desde la SEN detectamos que debería reorganizarse la asistencia diagnóstica y terapéutica de la epilepsia para avanzar hacia una atención integral y más especializada. Debido al importante número de pacientes que no sólo padecen esta enfermedad, sino que necesitan tratamientos más especializados, las unidades clínicas de epilepsia (UCE), compuestas por médicos y profesionales sanitarios especializados en esta enfermedad, son el mejor entorno para el tratamiento y el apoyo de estos pacientes",* mantiene el Dr. Juan Mercadé. *"Confiamos que todos estos estudios que están en marcha sirvan para eliminar las carencias que estamos detectado y avancemos hacia una planificación racional de la asistencia de acuerdo a criterios epidemiológicos o poblacionales".*

Guías Oficiales de Diagnóstico y Tratamiento de la Epilepsia de la SEN

El Grupo de Estudio de Epilepsia de la SEN ha elaborado recientemente estas Guías, para que sirvan de herramienta de apoyo en la toma de decisiones clínicas de todos los profesionales implicados en la atención de esta patología.

EPIBERIA: El primer estudio epidemiológico sobre epilepsia que se realiza en nuestro país

Con el objetivo de conocer con mayor exactitud la prevalencia de la epilepsia en las diferentes zonas geográficas de España, el Grupo de Estudio de Epilepsia de la SEN está llevando a cabo la investigación EPIBERIA, el primer estudio epidemiológico que se realiza en España sobre esta enfermedad.

Sevilla, Almería y Zaragoza han sido las ciudades elegidas para obtener una base poblacional de más de 500.000 personas, sobre las que se ha trabajado ya en una primera fase, seleccionado a unas 9.000, y con las que se ha contactado para realizar una entrevista telefónica con mayor profundidad.

Tras la puesta en común de los resultados obtenidos en cada zona, la investigación se está completando con un examen neurológico a cargo de facultativos especializados en esta enfermedad. Esta segunda fase de la investigación acaba de iniciarse en estas tres zonas geográficas.

Protocolo de actuación ante crisis epilépticas convulsiva generalizada

Ante la presencia de una crisis convulsiva generalizada, es primordial:

- No perder la calma.
- No movilizar al paciente del sitio en el que se encuentre.
- No introducirle nada en la boca.
- Evitar, en la medida de lo posible, que se golpee la cabeza.

Será necesario acudir a urgencias:

- Si se trata de una mujer embarazada.
- Si se ha producido un traumatismo importante.

- Si entre una crisis y otra no se recupera la conciencia.
- Si la convulsión dura más de cinco minutos y no se recupera el nivel de conciencia normal, en los minutos siguientes.

Para más información:
Ana Pérez Menéndez
Departamento de Prensa de la Sociedad Española de Neurología (SEN)
91.314.84.53 (ext. 6)