



**COSTOS INTRAHOSPITALARIOS DE PACIENTES CON EPILEPSIA QUE INGRESAN A  
URGENCIAS POR CRISIS EPILÉPTICA**

Autor:

Andrea Carolina Osorio Restrepo

Trabajo presentado como requisito para optar por el

título de: neurología

Bogotá, Colombia

2021

**COSTOS INTRAHOSPITALARIOS DE PACIENTES CON EPILEPSIA QUE INGRESAN A  
URGENCIAS POR CRISIS EPILÉPTICA**

Autor

Andrea Carolina Osorio Restrepo

Tutores

Jesús Hernán Rodríguez Quintana

Milciades Ibañez Pinilla

Facultad de medicina

Neurología

Universidad del Rosario

Bogotá, Colombia

2021

## **Identificación del proyecto**

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Neurología

Título de la investigación: Costos intrahospitalarios de pacientes con epilepsia que ingresan a urgencias por crisis epiléptica

Instituciones participantes: Hospital Universitario Mayor, Méderi

Tipo de investigación: estudio retrospectivo descriptivo

Investigador principal: Andrea Carolina Osorio Restrepo

Investigadores asociados: Loren Marcela Gallo Eugenio, Juan Carlos Trujillo García

Asesor clínico o temático: Dr. Jesús Hernán Rodríguez

Asesor metodológico: Dr. Milciades Ibañez

## INVESTIGADORES

Andrea Osorio Restrepo MD

[acor12@hotmail.com](mailto:acor12@hotmail.com)

ORCID ([0000-0002-5427-9225](https://orcid.org/0000-0002-5427-9225))

Residente, Universidad del Rosario- Hospital MEDERI, Bogotá, Cundinamarca, Colombia, Fundación CardiolInfantil, Bogotá, Cundinamarca, Colombia, Autor principal

Loren Marcela Gallo Eugenio NR

ORCID (0000-0002-6857-3337)

Hospital Universitario Mayor Méderi, Bogotá, Cundinamarca, Colombia. Autor de correspondencia

Juan Carlos Trujillo García MD

MD. Gerencia Servicios de Salud. Hospital Universitario Mayor, Méderi, Bogotá, Cundinamarca, Colombia. Departamento comercial-mercadeo

Jesús Hernán Rodríguez MD

ORCID ([0000-0001-8100-7340](https://orcid.org/0000-0001-8100-7340))

Neurólogo. Neurofisiólogo Hospital Universitario Mayor Méderi, Bogotá, Cundinamarca, Colombia, , Fundación Cardiolinfantil, Bogotá, Cundinamarca, Colombia. Director programa de residencia Neurología Universidad del Rosario, Bogotá, Cundinamarca, Colombia. Grupo neURos de investigación.

**AGRADECIMIENTOS:**

A Valerie Osorio, a quien debo todo por llegar hasta acá

A Jose María Roldán y Johana Caicedo. Sin ustedes, nada de esto hubiera sido posible

A Juan Diego Vargas, por acompañarme en el camino

## CONTENIDO

1. Resumen
2. Introducción
3. Marco Teórico
4. Hipótesis
5. Objetivos
  - 5.1. Objetivo general
  - 5.2. Objetivos específicos
6. Diseño y métodos
  - 6.1. Tipo y diseño de estudio
  - 6.2. Población y muestra
  - 6.3. Método de muestreo
    - 6.3.1. Cálculo de tamaño de la muestra
    - 6.3.2. Procedencia de los sujetos
    - 6.3.3. Criterios de inclusión y exclusión
    - 6.3.4. Método de recolección
    - 6.3.5. Evaluación de costos
  - 6.4. Variables
  - 6.5. Entrada y gestión informática de los datos
  - 6.6. Estrategia de análisis
7. Calendario previsto para el estudio
8. Limitaciones y sesgos
9. Consideraciones éticas
10. Resultados
11. Discusión
12. Conclusión
13. Recomendaciones
14. Productos esperados y potenciales beneficiarios
15. Presupuesto
16. Referencias

## 1. Resumen

**Introducción:** La epilepsia representa una carga social importante y que también afecta los costos derivados de hospitalización, principalmente en aquellos con epilepsia no controlada

**Objetivo:** Determinar los costos de hospitalización en pacientes con antecedente de epilepsia quienes ingresan a servicio de urgencias por crisis epiléptica

**Materiales y métodos:** Se incluyeron pacientes que ingresaron a urgencias por una crisis epiléptica y que tuvieran diagnóstico de epilepsia. El cálculo de la muestra se obtuvo mediante la detección del impacto de la no adherencia, tomando una proporción esperada de 30%, con una precisión del 5% así mismo una confiabilidad y poder del 95% para un tamaño de muestra de 313 pacientes

**Resultados:** La muestra total estuvo conformada por 313 pacientes con diagnóstico de epilepsia, quienes ingresaron a urgencias desde enero 2017 hasta abril 2018 por crisis epiléptica. Los pacientes con epilepsia controlada representaron el 47,0% y los de epilepsia no controlada el 51,0%. Del total de pacientes, los que tenían diagnóstico de farmacorresistencia fue del 22,0%. El valor total de los costos directos fue de \$1.574.746.247 COP. De este total de costos, el mayor incremento en los mismos estuvo influenciado por la no entrega del medicamento anticrisis por parte de EPS y la interrupción del tratamiento (voluntaria o por olvido en la toma de las dosis).

**Conclusión:** Según el modelo propuesto, los pacientes con historia de epilepsia no controlada se asocian con un incremento en los costos hospitalarios totales directos

**Palabras clave:** adherencia a la medicación, costos hospitalarios, epilepsia, epilepsia resistente a medicamentos

## ABSTRACT

**Introduction:** Epilepsy represents a significant social burden which also affects inpatient costs, mainly in those with uncontrolled epilepsy.

**Objective:** To determine the inpatient costs of patients with a history of epilepsy who are admitted to the emergency room for epileptic seizures.

**Materials and methods:** Patients with a diagnosis of epilepsy who were admitted to the emergency room for epileptic seizures were included. The sample size was calculated by detecting the impact of nonadherence, taking an expected proportion of 30%, with 5% precision and a 95% confidence level and power, for a sample size of 313 patients.

**Results:** The total sample was made up of 313 patients with an epilepsy diagnosis who were admitted to the emergency room between January 2017 and April 2018 for epileptic seizures. Of these, 47.0% had controlled epilepsy and 51.0% had uncontrolled epilepsy. Twenty-two percent of all the patients were diagnosed with drug resistance. The total direct cost amounted to \$1,574,746,247 COP. Within this total cost, the greatest increase was influenced by the lack of antiseizure medication delivery by the health insurance company and interrupted treatment (voluntary or forgetting to take the doses).

**Conclusion:** According to the proposed model, patients with a history of uncontrolled epilepsy are associated with increased total direct inpatient costs.

**Keywords:** medication adherence, inpatient costs, epilepsy, drug-resistant epilepsy

## 2. Introducción

La epilepsia es una enfermedad que se presenta en todas las edades y razas. Afecta alrededor de 70 millones de personas en el mundo con una mayor prevalencia en países en vía desarrollo(2). Para el 2012, en Colombia se estimaba una prevalencia de la enfermedad de 10,3 por 1.000 habitantes, y representando el 0,88% de las causas de mortalidad en el país, con una importante carga de la enfermedad evidenciado en 5,25 años de vida ajustados por discapacidad perdidos por cada 1.000 personas-año (3)

Además, representa una carga socioeconómica importante que no solo compromete los costos derivados de la atención en salud, sino también a nivel individual, familiar y social (5), con afectación sobre la calidad de vida y el desempeño laboral (6). De esta manera, y en relación con los costos estimados de la atención en salud por epilepsia en el mundo, para el 2004 se reportaron cifras de 15,5 billones de euros en Europa, lo que representa el 0,3% del gasto sanitario europeo total (5,35). El costo indirecto fue la categoría de costo más importante con 8,6 billones de euros (55% del costo total), los costos directos médicos fueron de 2,8 billones de euros (18%), y los costos directos no médicos de 4,2 millones de euros (27%) (5).

Sin embargo, aproximadamente el 39% de los pacientes diagnosticados con epilepsia no son adherentes a la prescripción médica (7), lo que generaría un aumento de las comorbilidades (fracturas, trauma en cráneo, quemaduras, etc) y el riesgo de muerte súbita (10). Esto sugiere que la no adherencia genera una incidencia significativamente mayor de hospitalizaciones y consultas al servicio de urgencias en relación con la adecuada adherencia, con una tasa de incidencia del 39% más alta para el número de hospitalizaciones, 76% más alta para los días de estancia hospitalaria y 16% más alta para las visitas al servicio de urgencias. (9)

En Colombia no se cuenta con información disponible sobre los costos de pacientes con epilepsia. El objetivo de este estudio fue determinar los costos intrahospitalarios de pacientes con epilepsia que ingresan a urgencias por crisis epiléptica en un hospital de IV

## 3. Marco Teórico

### 3.1 Definición y clasificación de la epilepsia

Acorde a la definición conceptual de la "International League Against Epilepsy" (ILAE), se denomina crisis epiléptica a la aparición transitoria de signos y/o síntomas provocados por una actividad neuronal anómala excesiva o simultánea en el cerebro (12,13), la cual se presenta secundaria a una alteración del equilibrio entre la excitación y la inhibición en el cerebro. Este desequilibrio puede ser el resultado de una alteración en muchos niveles de la función cerebral ya sea de causa genética o inducida. Las primeras pueden ocurrir por

daño en el circuito neuronal, el receptor o el canal iónico. Las segundas, por lesiones cerebrales adquiridas (por ejemplo trauma, ataque cerebrovascular (ACV) o crisis febriles prolongadas) (14)

De esta manera se proponen entonces 2 definiciones de epilepsia, una conceptual(12,13) descrita previamente, y una operacional en la que se describe como una enfermedad del cerebro definida por cualquiera de las siguientes condiciones (13):

- Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con >24 h de diferencia
- Una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60 %) tras la aparición de dos crisis no provocadas
- Diagnóstico de un síndrome de epilepsia

A su vez, las crisis epilépticas se clasifican según la determinación de si las manifestaciones iniciales de la crisis son focales o generalizadas, y en caso de no conocerse, se describirán como inicio desconocido. Cada una de ellas se dividirá en crisis motoras o no motoras, con o sin preservación del estado de conciencia (12)

Luego de haberse realizado el diagnóstico de epilepsia y determinar posible etiología, deberá clasificarse ahora el tipo de epilepsia en: focal, generalizada, combinada focal/generalizada e indeterminada (15). De esta manera se puede lograr dirigir de forma individual el tratamiento para cada tipo de paciente, además, la caracterización de estos hallazgos nos permite poder encasillar a cada paciente en un tipo específico de síndrome epiléptico.

Ahora bien, el conocimiento de estas definiciones y clasificaciones ayuda al clínico a poder tomar decisiones con respecto al tratamiento adecuado para cada paciente y de esta manera definir la necesidad de una politerapia o por el contrario ajustar las dosis de los medicamentos para continuar, en caso de ser posible, monoterapia. Esto nos lleva a una tercera definición de epilepsia la cual es epilepsia refractaria a medicación, que según la ILAE se define como un fracaso de los ensayos adecuados de dos propuestas de medicamentos antiepilépticos tolerados, elegidos y utilizados (como monoterapia o en combinación) para lograr libertad de crisis de forma sostenida. (16)

De lo anterior es importante tener en cuenta: (16)

1. El medicamento antiepiléptico debe seleccionarse adecuadamente para el tipo de crisis o epilepsia.
2. Se debe usar una dosis adecuada durante un período de tiempo significativo antes de suspender el ensayo de medicación, pues puede parecer que los antiepilépticos fallan cuando no se usan en las dosis apropiadas.
3. La terapia con medicamentos antiepilépticos debe ser bien tolerada y libre de efectos secundarios incapacitantes. Por lo tanto, el fracaso de un medicamento después de un breve ensayo debido a los efectos secundarios no se consideraría como resistente.
4. La no adherencia no debe ser la única causa del fracaso del tratamiento, puede estar asociado con el abuso de drogas o alcohol. Además, se debe aclarar que muchas veces el mal control de las crisis ocurren en estrecha relación con un factor externo,

como la privación del sueño, las enfermedades coexistentes o la menstruación y deben considerarse como una falta de eficacia.

Los predictores negativos para la remisión de las crisis incluyen antecedentes de estado epiléptico, número de terapias farmacológicas fallidas, número total de ataques tónico-clónicos, lesión neurológica, duración de la epilepsia y discapacidad del desarrollo. Otros factores asociados con un mayor riesgo de dificultad en el tratamiento incluyen el inicio temprano de la epilepsia, la etiología sintomática y un gran número de crisis antes del tratamiento (16)

Finalmente, una vez se haga el seguimiento del paciente diagnosticado con epilepsia, deberá evaluarse el control de la misma luego del ajuste del manejo antiepiléptico, entendiéndose como epilepsia controlada como aquella que tiene un periodo de libertad de crisis tres veces más al último periodo en el que se encontraba libre de crisis (16) (ejemplo: si el paciente ha tenido como periodo máximo libre de crisis sólo tres meses y luego de hacer un ajuste cumple 9 meses sin crisis, se podía considerar como bien controlado), o que cumpla 12 meses sin presentar crisis.

### **3.2 Epidemiología**

La incidencia de epilepsia en países de altos ingresos se encuentra alrededor de 50 por 100000 por año evidenciándose dos picos: en bebés menores de 1 año y en personas mayores de 50 años. En este último grupo se aumenta de forma proporcional a medida que aumenta la edad, siendo mayor en población de paciente mayores de 70 años (17). En países de bajos ingresos la incidencia se incrementa y generalmente es superior a 80-100 por 100000 personas por año, posiblemente en asociación con un sistema de salud deficiente, pobres condiciones de salubridad y un mayor riesgo de infecciones y lesiones cerebrales traumáticas. La prevalencia de esta patología suele ser de entre 4 y 12 por 1000 (17)

### **3.3 Muerte súbita inesperada en epilepsia**

En general, las personas que tienen una menor frecuencia ictal están en menor riesgo de heridas y de accidentes. Y se considera también que los pacientes que tienen menos crisis están en menor riesgo de muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP) (18), siendo ésta una de las fatales complicaciones de la epilepsia, pudiendo afectar a personas de cualquier edad, pero es más común en adultos más jóvenes (de 20 a 45 años) (19)

Un estudio realizado en el 2010 (20), basado en la búsqueda sistemática de estudios epidemiológicos de muerte súbita en epilepsia, en el que se agruparon los datos poblacionales comparables de mayor calidad sobre la incidencia de SUDEP en todos los grupos de edad, calculando la incidencia general de SUDEP por 100,000 habitantes y por 1,000 personas con epilepsia, arrojó una estimación conjunta de 1.2 casos de SUDEP por 1000 personas con epilepsia por año (19,20)

Las crisis tónico clónicas generalizadas son el mayor factor de riesgo para SUDEP la cual ocurre generalmente después de este tipo de crisis, en la cama durante las horas de sueño, y la persona se encuentra en una posición de decúbito prono, descartándose otras formas de muerte súbita relacionada con las crisis que pueden estar relacionadas mecánicamente

(por ejemplo convulsiones no provocadas, estado epiléptico (19) o trauma). Típicamente, la apnea post ictal y la bradicardia progresan a asistolia y muerte (19)

### **3.4 Estado epiléptico**

Habiendo aclarado estas características clásicas del SUDEP, es importante mencionar una de las complicaciones que más se presentan en pacientes epilépticos: el estado epiléptico, que de forma conceptual, se define como una condición ocasionada por la falla en los mecanismos de supresión de las crisis epilépticas o el inicio de mecanismos neurales anormales que prolongan las crisis tónico clónicas generalizadas (21,22). En la definición operativa, se describe como una crisis epiléptica continua por cinco minutos o más de, o la presencia de dos o más crisis cortas entre las cuales hay un periodo de recuperación incompleta de la conciencia (22).

La mortalidad varía entre el 2% y el 50%, según el grupo etario, siendo más letal en adultos mayores, con tasas de 14 pacientes por cada 100.000 personas/ año en la población general, con mayor frecuencia en sujetos mayores de 60 años (28 casos por cada 100.000 personas/ año) (21)

El estado epiléptico también confiere un mayor riesgo de futuras crisis, con un riesgo 3.3 veces mayor de una crisis no provocada posterior después del estado epiléptico sintomático, en comparación con el riesgo después de una sola crisis sintomática autolimitada (23). La mortalidad general por el estado epiléptico en adultos de alrededor del 20% (23). La evidencia sugiere que las crisis epilépticas que duran más de 30 minutos tienen menos probabilidades de terminar espontáneamente y se asocian con una mayor mortalidad que las convulsiones que duran menos de 30 minutos (23)

Las causas sintomáticas agudas del estado epiléptico convulsivo son generalmente más comunes y tienden a asociarse con tasas más altas de morbilidad y mortalidad que las etiologías crónicas. De las etiologías sintomáticas agudas, el ataque cerebrovascular (ACV) tiende a ser el más común (23).

Ahora bien, en cuanto al diagnóstico se propone que el estado epiléptico no convulsivo (visualizado sólo en registro electroencefalográfico) y el estado epiléptico convulsivo son cada vez más reconocidos como etiologías de encefalopatía relativamente comunes y potencialmente reversibles en pacientes críticos y no críticos ingresados en hospitales (23). Las crisis no convulsivas y el estado epiléptico también se asocian con una lesión neuronal y requieren un tratamiento inmediato, además, son relativamente comunes en una variedad de entornos hospitalarios y el alto índice de sospecha y un umbral bajo para un electroencefalograma (EEG) extendido es esencial para pacientes con encefalopatía persistentemente inexplicada o fluctuante (23).

Esto también es observado en el estado epiléptico sutil, un síndrome electroclínico que ocurre en pacientes con una larga duración de estado epiléptico convulsivo generalizado secundario con desacoplamiento electromecánico. Si bien clínicamente no se pueden detectar o solo contracciones mioclónicas sutiles de las extremidades distales o los músculos periorbitales, el EEG es muy activo, para lo cual es muy importante la monitorización en pro de redirección de manejo terapéutico (24)

En los estudios donde se analizó el momento en el que se presenta la crisis, 96 (87%) de 110 pacientes y 69 (97%) de 71 pacientes, en los que se documentó una crisis epiléptica,

la experimentaron dentro de las primeras 24 horas de registro, aunque los pacientes comatosos tenían más probabilidades de experimentar su primera crisis en un tiempo mayor a 24 h después del inicio del EEG continuo (23). Este método de estudio es extremadamente importante en el diagnóstico del estado epiléptico, especialmente en casos de estado epiléptico no convulsivo, que puede sospecharse clínicamente, pero que sólo el EEG puede demostrar (25)

Finalmente, el estado epiléptico puede derivarse a estado epiléptico refractario, el cual es una actividad epiléptica continua no controlada por fármacos antiepilépticos de primera segunda línea, o hacia el estado epiléptico súper refractario que se define como el estado epiléptico no controlado por agentes de tercera línea. Otra definición postula que el estado epiléptico súper refractario existe si el estado epiléptico continúa durante 24 horas o más después de la administración de la anestesia (25)

Por supuesto, dada la complejidad de ambas patologías y el requerimiento de estos anestésicos, estos pacientes deberán ser manejados en unidad de cuidado intensivo (UCI) en donde se han documentado tasas de mortalidad del 1%, con mortalidad hospitalaria del 7% en un estudio realizado por Kantanen et al (26) Este estudio incluyó todas las crisis prolongadas y no sólo las refractarias. En consecuencia, el resultado en pacientes con estado epiléptico refractario se deteriora después del período de estadía en la UCI y las primeras semanas de hospitalización, y un cuarto de estos pacientes muere dentro de un año (26). Dentro de las complicaciones asociadas a la hospitalización prolongada, se encuentran las infecciones nosocomiales que podrán agravar el estado clínico de los pacientes o a su vez empeorar las crisis.

### **3.5 Adherencia al tratamiento en pacientes con epilepsia**

El uso de medicamentos antiepilépticos ha demostrado ser una intervención eficaz para el manejo de esta patología, logrando que hasta un 70% de los pacientes que cumplen con las indicaciones del régimen farmacológico no presenten nuevos episodios ictales (27). No obstante, La adherencia al tratamiento en los pacientes con epilepsia es particularmente crítica, con cifras que oscilan entre 26 y 66.2% para baja adherencia en estos pacientes, con una menor prevalencia en países desarrollados en comparación con países en desarrollo (9). Esta amplia variación de las cifras reportadas anteriormente son atribuidas por Malek et al (28) en su artículo de revisión sobre la prevalencia de la no adherencia en pacientes con epilepsia, a la falta de un consenso en la definición clínica de la adherencia al tratamiento farmacológico con antiepilépticos, así como los métodos usados para estimar la magnitud del problema y la heterogeneidad de la población.

Por su parte, con relación a los factores asociados a la no adherencia en estos pacientes, diversos autores han reportado el olvido de la toma de medicamento como uno de las principales factores, seguido del apoyo social, el conocimiento sobre el régimen terapéutico, la relación médico-paciente, las creencias del paciente con relación a la eficacia del tratamiento, el conocimiento de su proceso enfermedad y los efectos adversos del tratamiento, entre otros (1). En México, un estudio realizado para evaluar los factores asociados al cumplimiento terapéutico en 150 pacientes (29), evidenció una asociación significativa entre el nivel intelectual del paciente y el número de tabletas consumidas al día, siendo un nivel intelectual inferior y el requerimiento de más de 3 tabletas de

antiepilépticos los factores asociados a la adherencia en estos pacientes. La presencia simultánea de estos dos factores incrementó en 3.66 veces el riesgo de incumplimiento.

Se considera que la adherencia es subóptima cuando el paciente toma menos del 80% de las dosis prescritas, y dentro de herramientas para medición de adherencia tenemos la escala de adherencia de Morisky, sin embargo puede tener sesgos por no recordar cada uno de los ítems, o determinar niveles plasmáticos del medicamento, aunque este método solo es útil para determinar adherencia a corto plazo (18). La adherencia se ve influida por múltiples factores, algunos relacionados con el paciente y otros relacionados con el sistema de salud, el ambiente y los medicamentos mismos (18), aspectos socioeconómicos, factores educativos, percepciones culturales y déficit cognitivo, entre otros (19). Los factores externos al paciente también pueden disminuir la adherencia, como por ejemplo la falta de transporte o las dosis de los medicamentos, pues se ha visto que quienes lo toman una vez al día son más adherentes que los que se encuentran en un régimen de tres o cuatro dosis al día (18).

Así mismo, respecto a la adherencia y el tratamiento farmacológico instaurado, los hallazgos identificados en una cohorte de 31.000 pacientes de origen alemán (30), evidenciaron una mayor adherencia para el medicamento Levetiracetam seguido de lamotrigina y oxcarbazepina, en contraste con el ácido valproico, el cual mostró la más baja adherencia en estos pacientes. Ante esto, los autores refieren que debido al perfil favorable sobre los efectos adversos de las moléculas de Levetiracetam y lamotrigina, así como su bajo potencial para la interacción medicamentosa, es más aceptado en este grupo de pacientes, situación que no ocurre para el caso del ácido valproico, a pesar de su comprobada efectividad en el manejo de la epilepsia.

En la actualidad, los esfuerzos en investigación para mejorar la adherencia al tratamiento en estos pacientes están encaminados a evaluar la eficacia de las intervenciones educativas, las intervenciones sobre la conducta y las intervenciones mixtas, con resultados que indican hasta el momento efectos positivos sobre la conducta en la población estudiada (31)

### **3.6 Adherencia en pacientes con epilepsia y su impacto económico sobre el sistema de salud:**

La no adherencia a los medicamentos antiepilépticos ha sido asociada a consecuencias negativas sobre los costos relacionados con la atención en salud, particularmente en pacientes con epilepsia refractaria. Lo anterior es soportado por diversos autores. Davis et al, encontró en una cohorte de población adulta con epilepsia (n=10.892) una asociación significativa entre la no adherencia a los antiepilépticos y el incremento del riesgo de hospitalización (OR 1.1; p = 0.013) y admisión al servicio de urgencias (OR 1.4; p <0.0001), así como un aumento en los costos relacionados con la hospitalización de \$1.799 y de atención en urgencias de \$260 por paciente por año (7). Así mismo, los hallazgos identificados por Faught et al (9) en su estudio anidado a la cohorte de RAMSON STUDY, identificó una asociación entre la no adherencia y un aumento de los costos evidenciado en costos adicionales por hospitalización de \$4.320 y por atención de urgencias de \$303.

Además, la red de apoyo inadecuada, bajo nivel socioeconómico, efectos adversos no tolerados y el poco acceso a servicio en salud están asociados con una menor adherencia a la medicación. La capacidad de autogestión de los pacientes es importante para el

tratamiento de la epilepsia, ya que la disminución de la participación del paciente en los regímenes de tratamiento es una causa importante de crisis, lo que lleva a un mayor acceso a servicios hospitalarios y mortalidad (32)

**4. Hipótesis:** En pacientes con antecedente de epilepsia, las crisis epilépticas ocasionadas por interrupción del tratamiento antiepiléptico tal como fue prescrito por el médico neurólogo conllevan a costos más elevados de atención en salud en comparación con las crisis epilépticas ocasionadas por otras causas no relacionadas con la adherencia a la medicación.

## 5. Objetivos

### 5.1. General

Establecer el costo de la atención intrahospitalaria en salud en pacientes con antecedente de epilepsia que ingresan por crisis epiléptica en un hospital de IV nivel de Bogotá, Colombia durante 16 meses (desde enero 2017 a abril 2018)

### 5.2. Específicos

- Describir las características socio demográficas de la población estudiada
- Clasificar el tipo de epilepsia de los pacientes estudiados
- Describir la cantidad y clase de antiepilépticos prescritos antes del ingreso al servicio de urgencias
- Establecer la etiología de suspensión del tratamiento antiepiléptico
- Estimar los costos directos de la estancia hospitalaria de los pacientes ingresados
- Establecer las complicaciones presentadas durante la estancia hospitalaria de los pacientes ingresados

## 6. Diseño y métodos

**6.1 Tipo y diseño general del estudio:** Estudio descriptivo, en el cual se incluyeron pacientes que ingresaron al servicio de urgencias por crisis epiléptica ocasionada por interrupción del tratamiento y con crisis epilépticas ocasionadas por otras causas no relacionadas a la suspensión del medicamento. Se seleccionaron los pacientes que cumplen los criterios de inclusión hasta completar el tamaño calculado del reporte de las historias clínicas del Hospital Universitario Mayor Méderi.

### 6.2 Población de estudio

6.1.1. *Descripción de la muestra:* La población de estudio son los pacientes con antecedente de epilepsia que hayan ingresado a servicio de urgencias del Hospital Universitario Mayor por crisis epiléptica

### 6.2. Método de muestreo:

- *Cálculo del tamaño de la muestra:* El cálculo de la muestra se obtuvo mediante la detección del impacto de la no adherencia a los medicamentos antiepilépticos en la utilización de la atención en salud y los costos directos, tomando una proporción esperada de 30%, con una precisión del 5% así mismo una confianza del 95% para un tamaño de muestra de 313 pacientes (8).

- 6.2.1. *Procedencia de los sujetos*: Pacientes con antecedente de epilepsia que consultaron a urgencias del Hospital Universitario Mayor, Méderi en el periodo de tiempo de enero 2017 a marzo 2018
- 6.2.2. *Criterios de inclusión, exclusión y de eliminación (si hay lugar)*:
- Criterios de Inclusión: pacientes  $\geq 18$  años con diagnóstico conocido de epilepsia, que se encuentren en manejo farmacológico al momento del ingreso y que su motivo de consulta haya sido crisis epiléptica
  - Criterios de Exclusión: pacientes quienes hayan ingresado por otra causa a servicio de urgencias y que durante su estancia hospitalaria presenten una crisis epiléptica. Pacientes quienes ingresen por primera crisis, sin diagnóstico conocido de epilepsia
- 6.2.3. *Método de recolección de los datos (entrevista, examen médico, examen de laboratorio, otros)*: Se incluyeron todos los pacientes que ingresaron al servicio de urgencias entre enero 2017 hasta marzo 2018, con diagnóstico ya conocido de epilepsia y que se encontraran en manejo anticrisis por prescripción médica al momento de su ingreso. Del sistema de historias clínicas se obtuvo la siguiente información: edad, sexo, tiempo de estancia hospitalaria (urgencias, pisos, cuidado intensivo), tipo de epilepsia, control de epilepsia (definida como ausencia de crisis durante el año previo al ingreso), si se trataba de epilepsia farmacorresistente (este dato sólo se tomaba como presente, si estaba descrito explícitamente en la historia clínica), tipo de tratamiento, adherencia a medicación (definida como toma diaria de todas las dosis prescritas), motivo de la suspensión, complicaciones, acceso a seguridad social, red de apoyo (descrito explícitamente en la historia clínica) y costos directos totales de estancia hospitalaria.
- 6.2.4. La información de los costos fue provista por la oficina de mercadeo del Hospital. Toda la información fue recogida previa obtención del permiso requerido para garantizar la protección de los datos.
- 6.2.5. *Evaluación de costos*: La información de los costos directos totales (costos totales facturados durante la estancia en la institución) fue ajustada a dólares utilizando la tasa promedio de cambio de 2017 y 2018 de \$2922,12 pesos por dólar, de acuerdo a la información publicada en la página web del Banco de la República. También se relacionan los costos totales con el salario mínimo mensual legal vigente (SMMLV) para el 2017 en Colombia y Florida, Estados Unidos (tomada como referencia dado que es una población similar a la de Colombia). El salario de Colombia era de 737.717 COP. El de Florida se encontraba en \$8.10 dólares por hora, con un total de 1296 dólares al mes (contando 40 horas laborales por semana, sin horas extra). Información obtenida de la página web del departamento de trabajo de los Estados Unidos.

### 6.3. Variables

- 6.3.1. *Definición de variables*: Las variables a considerar se obtuvieron de la revisión de la literatura científica, y se consideran variables clínicas y sociodemográficas. Además se obtendrán las variables de costos “directos” de la atención de salud brindada en la institución para cada uno de los pacientes. La definición y medición de las variables están descritas en la tabla 1. Aclaremos que los costos evaluados sólo serán los directos totales, en vista de que los indirectos, los cuales podrían ser el costo de los tratamientos

ambulatorios luego del egreso, o los costos por días de inasistencia laboral no son posibles de calcular en vista de que se trata de un estudio retrospectivo en el que los datos se obtendrán de las historias clínicas mas no de la comunicación directa con los pacientes.

6.3.2. *Medición de variables:* La medición de las variables se encuentra descrita en la tabla 1.

**Tabla 1. Variables registradas en la base de datos**

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	RELACIÓN VARIABLE
1. Evento número	Paciente con antecedente de epilepsia que ingresa a servicio de urgencias por crisis epiléptica	Número	Cuantitativa	Discreta	Independiente
2. Fecha de ingreso	Fecha en que paciente ingresa a servicio de urgencias durante enero 2017 a abril 2018	Día/mes/año	Cuantitativa	Continua	Independiente
3. Fecha de egreso	Fecha en que paciente es dado de alta del hospital	Día/mes/año	Cuantitativa	Continua	Independiente
4. Edad	Número de años cumplidos	Número	Cuantitativa	Continua	Independiente
5. Sexo	Condición de hombre o mujer	1.Mujer 2.Hombre	Cualitativa	Nominal	Independiente

6. Días de estancia hospitalaria	Tiempo transcurrido desde la fecha de ingreso a urgencias hasta fecha de egreso del hospital	Días	Cuantitativa	Continuación	Independiente
6.1 Días de estancia en urgencias	Tiempo transcurrido entre el primer día de ingreso a urgencias hasta el día en que el paciente es trasladado a otro servicio diferente a urgencias	Días	Cuantitativa	Continuación	Independiente
6.2 Días de estancia en hospitalización	Tiempo transcurrido desde el primer día de ingreso a piso hasta el último día de estancia en el piso	Días	Cuantitativa	Continuación	Independiente
6.3 Días de estancia en UCI/UCIN/SALEM	Tiempo transcurrido desde el primer día de ingreso a UCI/UCIN/SALEM hasta el último día de estancia en este servicio.	Días	Cuantitativa	Continuación	Independiente

7. Epilepsia controlada	Periodo libre de crisis durante 12 meses previo al ingreso a urgencias	1.Si 2.No 3.Desconocido	Cualitativa	Nominal-policotómica	Independiente
8. Epilepsia refractaria	Registro por escrito en la historia clínica de este diagnóstico	1.Si 2.No 3.Desconocido	Cualitativa	Nominal-policotómica	Independiente
9. Toma del medicamento antiepiléptico	Toma de todas las dosis completas diariamente dada por el médico tratante	1.Si 2.No 3.Desconocido	Cualitativa	Nominal-policotómica	Independiente
10. Número de antiepilépticos	Cantidad de antiepilépticos tomados al momento de la consulta a urgencias	Número	Cuantitativa	Discreta	Independiente
11. Tipo de antiepiléptico (molécula o componente principal) #1	Medicamento aprobado por el INVIMA para el tratamiento de la epilepsia	1.Fenobarbital 2.Fenitoína 3.Carbamazepina 4.Ácido valproico 5.Vigabatrina 6.Lamotrigina 7.Topiramato 8.Levetiracetam	Cualitativa	Nominal-policotómica	Independiente

		<ul style="list-style-type: none"> <li>9.Oxcarbazepina</li> <li>10.Lacosamida</li> <li>11. Clobazam</li> <li>12. Clonazepam</li> <li>13. Primidona</li> </ul>			
12. Tipo de antiepiléptico (molécula o componente principal) #2	Medicamento aprobado por el INVIMA para el tratamiento de la epilepsia	<ul style="list-style-type: none"> <li>1.Fenobarbital</li> <li>2.Fenitoína</li> <li>3.Carbamazepina</li> <li>4.Ácido valproico</li> <li>5.Vigabatrina</li> <li>6.Lamotrigina</li> <li>7.Topiramato</li> <li>8.Levetiracetam</li> <li>9.Oxcarbazepina</li> <li>10.Lacosamida</li> <li>11. Clobazam</li> <li>12. Clonazepam</li> <li>13. Primidona</li> </ul>	Cualitativa	Nominal-policotómica	Independiente

<p>13. Tipo de antiepiléptico (molécula o componente principal) #3</p>	<p>Medicamento aprobado por el INVIMA para el tratamiento de la epilepsia</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.Fenobarbital</li> <li>2.Fenitoína</li> <li>3.Carbamazepina</li> <li>4.Ácido valproico</li> <li>5.Vigabatrina</li> <li>6.Lamotrigina</li> <li>7.Topiramato</li> <li>8.Levetiracetam</li> <li>9.Oxcarbazepina</li> <li>10.Lacosamida</li> <li>11. Clobazam</li> <li>12. Clonazepam</li> <li>13. Primidona</li> </ol>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal-policotómica</p>	<p>Independiente</p>
<p>14. Tipo de antiepiléptico (molécula o componente principal) #4</p>	<p>Medicamento aprobado por el INVIMA para el tratamiento de la epilepsia</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.Fenobarbital</li> <li>2.Fenitoína</li> <li>3.Carbamazepina</li> <li>4.Ácido valproico</li> <li>5.Vigabatrina</li> <li>6.Lamotrigina</li> <li>7.Topiramato</li> <li>8.Levetiracetam</li> <li>9.Oxcarbazepina</li> <li>10.Lacosamida</li> <li>11. Clobazam</li> <li>12. Clonazepam</li> <li>13. Primidona</li> </ol>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal-policotómica</p>	<p>Independiente</p>

15. Tipo de antiepiléptico (molécula o componente principal) #5	Medicamento aprobado por el INVIMA para el tratamiento de la epilepsia	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.Fenobarbital</li> <li>2.Fenitoína</li> <li>3.Carbamazepina</li> <li>4.Ácido valproico</li> <li>5.Vigabatrina</li> <li>6.Lamotrigina</li> <li>7.Topiramato</li> <li>8.Levetiracetam</li> <li>9.Oxcarbazepina</li> <li>10.Lacosamida</li> <li>11. Clobazam</li> <li>12. Clonazepam</li> <li>13. Primidona</li> </ol>	Cualitativa	Nominal-policotómica	Independiente

16. Tipo de antiepiléptico (molécula o componente principal) #6	Medicamento aprobado por el INVIMA para el tratamiento de la epilepsia	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.Fenobarbital</li> <li>2.Fenitoína</li> <li>3.Carbamazepina</li> <li>4.Ácido valproico</li> <li>5.Vigabatrina</li> <li>6.Lamotrigina</li> <li>7.Topiramato</li> <li>8.Levetiracetam</li> <li>9.Oxcarbazepina</li> <li>10.Lacosamida</li> <li>11. Clobazam</li> <li>12. Clonazepam</li> <li>13. Primidona</li> </ol>	Cualitativa	Nominal-policotómica	Independiente
17. Tipo de epilepsia	Clasificación de la epilepsia según la ILAE	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.Focal</li> <li>2.Generalizada</li> <li>3. Focal y generalizada</li> <li>4.Desconocida</li> </ol>	Cualitativa	Nominal-policotómica	Independiente
18.Causa de suspensión del medicamento #1	Motivo por el cual fue suspendido el medicamento	<ol style="list-style-type: none"> <li>0= no conocido</li> <li>1.No entrega por la EPS</li> <li>2.Olvido en toma del medicamento</li> <li>3.Indicación médica</li> <li>4.Efectos adversos</li> </ol>	Cualitativa	Nominal-policotómica	Independiente

		<p>5.Interrupción voluntaria del tratamiento</p> <p>6. No aplica</p>			
19.Causa de suspensión del medicamento #2	Motivo por el cual fue suspendido el medicamento	<p>0= No conocido</p> <p>1.No entrega por la EPS</p> <p>2.Olvido en toma del medicamento</p> <p>3.Indicación médica</p> <p>4.Efectos adversos</p> <p>5.Interrupción voluntaria del tratamiento</p> <p>6. No aplica</p>	Cualitativa	Nominal-policotómica	Independiente
20.Complicacion es por crisis epiléptica #1	Entidad que afecta negativamente la calidad de vida del paciente y que tiene relación temporal con crisis epiléptica secundaria a suspensión del antiepiléptico	<p>1.Estado epiléptico</p> <p>2.Trauma</p> <p>3.Ingreso UCI/UCIN/SALEM</p> <p>4.Mortalidad</p> <p>5.Ninguna complicación</p> <p>6.Otra complicación</p>	Cualitativa	Nominal-policotómica	Independiente

21. Complicación es por crisis epiléptica #2	Entidad que afecta negativamente la calidad de vida del paciente y que tiene relación temporal con crisis epiléptica	1.Estado epiléptico 2.Trauma 3.Ingreso UCI/UCIN/SALEM 4.Mortalidad 5.Ninguna complicación 6.Otra complicación	Cualitativa	Nominal-policotómica	Independiente
22. Infección adquirida en el hospital#1	Desarrollo de infecciones después de 48 horas de estancia hospitalaria y que no se encontraba presente al momento de la admisión o que esté reportada en la historia clínica	0.Ninguna infección 1.Bacteremia 2.Infección del tracto respiratorio 3.Tejididos Blandos 4.Urinaria 5.Gastrointestinal 6.Otra infección	Cualitativa	Nominal-policotómica	Independiente

23. Infección adquirida en el hospital #2	Desarrollo de infecciones después de 48 horas de estancia hospitalaria y que no se encontraba presente al momento de la admisión o que esté reportada en la historia clínica	0.Ninguna infección 1.Bacteremia 2.Infección del tracto respiratorio 3.Tejidos Blandos 4.Urinaria 5.Gastrointestinal 6.Otra infección	Cualitativa	Nominal-policotómica	Independiente
24 Estado epiléptico	Crisis epiléptica que dura más de 5 minutos, que no haya recuperación del estado de conciencia entre crisis o que esté reportado este diagnóstico en la historia clínica	1.Si 2.No	Cualitativa	Nominal-dicotómica	Independiente
25. Trauma #1	Lesión externa o interna del organismo que se presenta luego de presentar una crisis epiléptica	0= Ninguno 1.Trauma craneoencefálico 2. Fractura (todo sitio diferente a cara y cráneo) 3. Luxación 4. Trauma facial 5. Trauma lingual 6. Otro	Cualitativa	Nominal-policotómica	Independiente

26. Trauma#2	Lesión externa o interna del organismo que se presenta luego de presentar una crisis epiléptica	0= Ninguno 1.Trauma craneoencefálico 2. Fractura (todo sitio diferente a cara y cráneo) 3. Luxación 4. Trauma facial 5. Trauma lingual 6. Otro	Cualitativa	Nominal-policotómica	Independiente
27. Trauma#3	Lesión externa o interna del organismo que se presenta luego de presentar una crisis epiléptica	0= Ninguno 1.Trauma craneoencefálico 2. Fractura (todo sitio diferente a cara y cráneo) 3. Luxación 4. Trauma facial 5. Trauma lingual 6. Otro	Cualitativa	Nominal-policotómica	Independiente
28. Ingreso a UCI/UCIN/SALEM	Requerimiento de pasar a UCI/UCIN/SALEM	1.Si 2.No	Cualitativa	Nominal-dicotómica	Independiente
29. Mortalidad	Defunción que se presenta luego de ingresar al hospital por crisis epiléptica	1.Si 2.No	Cualitativa	Nominal-dicotómica	Independiente

30. Costo total de estancia en la institución	Costo total facturado durante la estancia en la institución	Pesos colombianos	Cuantitativa	Continuación	Dependiente
31. Red de apoyo	Persona que cuenta con un cuidador/familiar que esté atento de las dosis y horarios de los medicamentos de forma continua, o que en la historia clínica se registre la calidad de la red de apoyo de forma explícita.	1. Buena 2. Mala 3. Desconocida	Cualitativa	Ordinal	Independiente
32. Acceso a SGSS	Afiliación al SGSSS, y al régimen al cual pertenecemos	1.Subsidiado 2.Contributivo 3.Sin afiliación	Cualitativa	Nominal-policotómica	Independiente

Abreviaturas:

UCI: unidad de cuidado intensivo

UCIN: unidad de cuidado intermedio

SALEM: sala de emergencias médicas

ILAE: International League Against Epilepsy (Liga internacional contra la epilepsia)

SGSSS: Sistema general de seguridad social en salud

**6.4. Entrada y gestión informática de los datos:** Toda la información recolectada de la población de estudio será registrada en una base de datos previamente diseñada en Excel para su exportación al software de análisis.

**6.5. Estrategia de análisis:** La base de datos se creó en Microsoft Excel 2010 y el análisis estadístico se realizó mediante el software estadístico SPSS 2.0 (IBM Corporation Armonik NY EE UU). Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables categóricas mediante distribuciones de frecuencias absolutas y relativas en porcentajes de promedios, medianas y medidas de dispersión, el rango y desviación estándar. Estimación de muestras independientes con prueba U de Mann-Whitney determinando las diferencias de los rangos de edad, total días hospitalización, días urgencias, días hospitalización, días UCI. Para la igualdad de

varianzas se realizó la prueba de Levene. Se generó un análisis bivariado con el fin de determinar la sensibilidad y significancia estadística de los costos totales. Se utilizaron parámetros de Chi<sup>2</sup> e intervalos de Confianza (IC) del 95% estableciendo el costo total de los pacientes epilépticos. La significancia estadística de los datos se definió como  $p < 0,05$ .

### 7. Tabla 3. Calendario previsto para el estudio

Tabla No. 3. Cronograma de actividades						
	M1 a M9	M10 a M15	M16 - M23	M24 - M26	M27	M28
Escritura y presentación de protocolo de investigación						
Recolección de la información						
Análisis de resultados						
Revisión para traducción a inglés y revisión de estilo						
Envío del manuscrito para publicación científica						
Envío de resultados para socialización en evento científico nacional ó internacional						

### 8. Limitaciones y posibles sesgos del estudio (incluir el plan de control de los sesgos que apliquen)

Una limitación importante de nuestro estudio es la imposibilidad de establecer con certeza las variables descritas en cada uno de los eventos, en vista de que no en todos los registros de historia clínica esta información está explícita y se determinará como “desconocido”. Así mismo se pueden presentar sesgos de información entre las personas encargadas de la recolección de datos, por lo que se propone la creación de un diccionario con la definición de cada una de las variables para facilitar la recolección de la información y la digitación por profesionales entrenados en esta tarea, para así garantizar la calidad de la información registrada.

En relación con los datos consignados en la historia clínica, no es posible hacer una verificación de la calidad de los mismos pues al tratarse de un estudio retrospectivo se asume que toda la información registrada por el personal médico y de enfermería en la historia clínica son datos confiables.

Es importante mencionar que la epilepsia refractaria es una condición que ha sido reportada por otros autores como Begley C y Durgin T (34), en el que por medio de un meta análisis, dentro de los estudios encontrados, los costos de la epilepsia refractaria/no controlada oscilaron entre 2.1 a 10.6 veces mayor en la epilepsia no refractaria/controlada (34) un factor asociado al incremento de los costos de atención en salud al igual que en adultos mayores (33) y la deficiencia en la red de apoyo (32), por lo que se deberá contemplar el

efecto de esta variable sobre los desenlaces a evaluar. No se incluye dentro de las variables pacientes con deterioro cognitivo o demencia, dado que si bien son población vulnerable y con mayor riesgo de olvido en las tomas de los medicamentos, consideramos que de forma indirecta si estos pacientes cuentan con una buena red de apoyo dado por un cuidador, el medicamento no tendría por qué suspenderse, además, no todos cuentan con un estudio neuropsicológico y concepto de neurólogo o psiquiatra que haga el diagnóstico en todos los pacientes que ingresan a urgencias, sólo se describe en la historia clínica en caso de ya haberse diagnosticado previamente. Finalmente, no contamos con la información del nivel educativo de cada paciente pues no está reportado en las historias clínicas, así que no es posible hacer un análisis del mismo.

## **9 Consideraciones éticas**

**9.1 Método que se utilizará para obtener el consentimiento informado (Si aplica):** No se hará uso de consentimiento informado para el estudio en vista de que los datos personales obtenidos en cada variable no son sensibles y no exponen información individual de cada paciente, esto es, las variables que serán recopiladas no brindan información de datos específicos que permitan hacer el reconocimiento de algún paciente, además se trata de un grupo amplio con características de ingreso similares.

A pesar de no contener datos personales sensibles, cada paciente que ingresa al Hospital Universitario Mayor y se hospitaliza, autoriza el uso de sus datos como fuente de investigación científica, fuera de los demás datos concernientes a su estancia hospitalaria.

**9.2 Roles en el manejo de los datos personales:** titular (pacientes), responsable (investigador principal y co investigadores), encargado (Hospital Universitario Mayor, a través de las historias clínicas electrónicas)

**9.3 Vulnerabilidad:** Todos los pacientes que ingresan al servicio de urgencias tienen antecedente de epilepsia, lo cual los hace una población vulnerable, sin embargo, los participantes serán manejados de manera anónima por los investigadores y los análisis serán realizados de manera grupal y no individual.

**9.4 Califique el RIESGO de acuerdo a la Resolución 008430 del INVIMA (Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para efectuar investigación en seres humanos en Colombia):** por el diseño del estudio que se propone: SIN RIESGO.

El presente estudio garantiza la confidencialidad de la información, de manera que los investigadores deberán mantener toda la información obtenida directa o indirectamente, así sea obtenida de forma accidental y/o involuntaria propiedad de la otra parte, de manera confidencial; conservando en absoluta reserva los aspectos y términos del estudio, además protegiendo, salvaguardando y manteniendo en reserva la información; así mismo abstenerse a revelarla, divulgarla o exhibirla. Se deben adoptar todas las medidas necesarias para evitar que el material confidencial entregado sea divulgado a terceros o asesores que no pertenezcan a su entidad, abstenerse a tomar copia o reproducir la información, restituir a Méderi todos los soporte físicos que le haya suministrado en virtual

del Estudio, responder por todos los perjuicios directos e indirectos que lleguen a ocasionar incumplimiento del acuerdo y respetar la propiedad industrial, intelectual y cualquier otro tipo de derecho, lo anterior con el fin de evitar generar daños irreparables en los intereses morales y patrimoniales de los participantes, paralelamente se deberán responder por los daños y perjuicios que se ocasionen, de modo similar la parte que revele información será responsable de cuantas sanciones, multas o reclamaciones por daños y perjuicios se deriven del incumplimiento.

Para el registro de estos datos y su oportuna protección tanto de la información como de los instrumentos se tendrá en cuenta el documento denominado “información confidencial”; aspecto que se rige a partir de la suscripción al estudio y hasta dos años después de la terminación del mismo y el cual está basado en las leyes colombianas y mediado en la resolución No. 1995 de 1999.

**9.5 Métodos utilizados para minimizar los riesgos principales:** Todos los datos personales de los participantes serán manejados de manera anónima por los investigadores, los análisis serán realizados de manera grupal y no individual, así como la publicación de los hallazgos identificados en nuestra población de estudio.

**9.6 Beneficios potenciales que pueden obtener los participantes en el estudio:** Durante la ejecución del proyecto de investigación los participantes no obtendrán ningún beneficio, sin embargo, una vez sean identificados los resultados de la investigación, será posible priorizar las necesidades encontradas y profundizar sobre las mismas, con el fin de que a futuro, sea posible construir eficaces y novedosas intervenciones que contribuyan al mejoramiento de las su condición de salud.

## 10. Resultados

El estudio estuvo conformado por 313 pacientes con diagnóstico de epilepsia, quienes ingresaron a urgencias desde enero 2017 hasta abril 2018 por crisis epiléptica, a un hospital de IV nivel en la ciudad de Bogotá, Colombia. La edad media fue de  $46,54 \pm 21,026$  años, con el 57,2% correspondiente al género masculino y el 42,8% al femenino. Los pacientes con epilepsia controlada representaron el 47,0% y los de epilepsia no controlada el 51,0%. Del total de pacientes, los que tenían diagnóstico de farmacorresistencia fue del 22,0%.

El 66,5% de los pacientes tenía diagnóstico de epilepsia focal, el 20,1% epilepsia generalizada, el 1,3% epilepsia focal y generalizada (todos los de este último grupo con diagnóstico de Lennox Gastaut). El 12,1% restante epilepsia de origen desconocido. (Tabla 4)

**Tabla 4.** Características demográficas y clínicas de los pacientes.

VARIABLE	N (%)	MEDIA	DT	MINIMO	MAXIMO	PERCENTILES	
						25	75
EDAD	313	46,54	21,026	18	98	27,00	66,00
VARIABLE	FRECUENCIA			PORCENTAJE			
GENERO							

MASCULINO	179	18,1%
FEMENINO	134	13,5%
<b>RED DE APOYO</b>		
BUENA	171	17,3%
MALA	40	4,0%
DESCONOCIDA	102	10,3%
<b>ACCESO SGSS</b>		
SUBSIDIADO	295	29,8%
CONTRIBUTIVO	18	1,8%
<b>TIPO EPILEPSIA</b>		
FOCAL	208	21,0%
GENERALIZADA	63	6,4%
FOCAL Y GENERALIZADA	4	0,4%
DESCONOCIDA	38	3,8%

N: Frecuencia; %: Porcentaje; DT: Desviación típica.

El valor total de los costos directos fue de \$1.574.746.247 COP lo que correspondería a 2.134 SMMLV en Colombia (538.905 USD, 415 salarios mínimos mensuales en USA) donde el percentil 25 de la muestra fue de \$393.686.561,75 COP (134.726 USD) y el percentil 75 fue de \$1.181.059.685,25 COP (404.179 USD). De este total, el costo directo de los pacientes con epilepsia controlada fue de \$255.769.058 COP, es decir, 346 SMMLV en Colombia (87.528 USD, 67 salarios mínimos mensuales en USA), con un percentil 25 de \$63.942.264,5 COP (21.882 USD) y un percentil 75 de \$191.826.793,5 COP (65.646 USD).

El costo directo de los pacientes con epilepsia no controlada fue de \$1.286.462.478 COP, lo que corresponde a 1.743 SMMLV en Colombia (440.249 USD, 339 salarios mínimos mensuales en USA), donde el percentil 25 fue de \$321.615.619,5 COP (110.062 USD) y el percentil 75 fue de \$964.846.858,5 COP (330.187 USD). La relación de costos entre epilepsia controlada y no controlada fue estadísticamente significativa con un valor de  $p=0,001$ .

De los 147 pacientes con epilepsia controlada, el 46,1% ( $n=76$ ) fue adherente a la medicación y el 49,0% ( $n=50$ ) no lo fue. De los 160 pacientes con epilepsia no controlada el 52,7% ( $n=87$ ) fue adherente a la medicación y el 50,0% ( $n=51$ ) no lo fue. Y finalmente, de los 69 pacientes con epilepsia farmacorresistente (tanto controlados, como no controlados) el 24,2% ( $n=40$ ) fue adherente a la medicación y el 16,7% ( $n=17$ ) no lo fue. Estas relaciones no fueron significativas, con valores de  $p=0,704$  Chi2 (0,207).

En cuanto al grupo de pacientes con epilepsia farmacorresistente (controlados y no controlados), el valor de los costos directos totales fue de \$2.601.468 COP (890 USD, lo que corresponde al 68% de un salario mínimo mensual en USA y a 3.5 SMMLV en Colombia), siendo el percentil 25 \$650.367,0 COP (222 USD) y el percentil 75 de 1.951.101 COP (667 USD).

En cuanto a la cantidad de medicamentos que requerían los pacientes para el control de las crisis, el 19,5% ( $n=19$ ) consumía un solo medicamento anticrisis, el 6,9% ( $n=63$ ) dos medicamentos y el 3,4% ( $n=34$ ) tres medicamentos anticrisis. Los cinco medicamentos anticrisis usados con mayor frecuencia fueron (manteniendo el orden de mayor a menor frecuencia) ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, levetiracetam y topiramato, y las

causas de suspensión del tratamiento más frecuentes fueron no entrega por parte de la empresa promotora de salud (EPS), la interrupción voluntaria del tratamiento y el olvido en la toma de los medicamentos. Las complicaciones más frecuentes de la crisis epiléptica a su ingreso a urgencias fueron el estado epiléptico, trauma e ingreso a UCI/UCIN/SALEM. (Tabla 5)

NO CONTROLADOS			CONTROLADOS			REFRACTARIOS			NO ADHERENTES		
VARIABLE	N	%	VARIABLE	N	%	VARIABLE	N	%	VARIABLE	N	%
<b>TIPO ANTIEPILEPTICO</b>											
ACIDO VALPROICO	N=59	36,9%	ACIDO VALPROICO	N=58	39,5%	ACIDO VALPROICO	N=28	13,8%	ACIDO VALPROICO	N=31	21,1%
CARBAMAZEPINA	N=31	19,4%	CARBAMAZEPINA	N=21	14,3%	LACOSAMIDA	N=24	11,8%	CARBAMAZEPINA	N=22	15,0%
FENITOINA	N=28	17,5%	FENITOINA	N=28	19,0%	LEVETIRACETAM	N=48	23,6%	FENITOINA	N=18	12,2%
LEVETIRACETAM	N=84	52,5%	LEVETIRACETAM	N=45	30,6%	TOPIRAMATO	N=19	9,4%	LEVETIRACETAM	N=37	35,2%
<b>CAUSAS SUSPENSIÓN</b>											
NO ENTREGA POR PARTE DE LA EPS	N=12	7,5%	NO ENTREGA POR PARTE DE LA EPS	N=11	7,5%	NO ENTREGA POR PARTE DE LA EPS	N=10	14,5%	NO ENTREGA POR PARTE DE LA EPS	N=23	22,5%
INTERRUPCIÓN VOLUNTARIA DEL TRATAMIENTO	N=15	9,4%	INTERRUPCIÓN VOLUNTARIA DEL TRATAMIENTO	N=19	12,4%	INTERRUPCIÓN VOLUNTARIA DEL TRATAMIENTO	N=5	7,2%	INTERRUPCIÓN VOLUNTARIA DEL TRATAMIENTO	N=33	32,4%
INDICACIÓN MÉDICA	N=4	2,5%	INDICACIÓN MÉDICA	N=9	6,1%	INDICACIÓN MÉDICA	N=0	0%	INDICACIÓN MÉDICA	N=13	12,7%
<b>COMPLICACIONES POR CRISIS EPILEPTICAS</b>											
ESTADO EPILÉPTICO	N=35	33,7%	ESTADO EPILÉPTICO	N=22	31,4%	ESTADO EPILÉPTICO	N=18	36,7%	ESTADO EPILÉPTICO	N=22	36,7%
TRAUMA	N=36	34,6%	TRAUMA	N=31	44,3%	TRAUMA	N=15	30,6%	TRAUMA	N=19	31,7%
INGRESO UCI/UCIN/SALEM	N=29	27,9%	INGRESO UCI/UCIN/SALEM	N=16	22,9%	INGRESO UCI/UCIN/SALEM	N=14	28,6%	INGRESO UCI/UCIN/SALEM	N=18	30,0%

La estancia en urgencias tuvo una frecuencia de 119 horas, con un mínimo de 24 horas y un máximo de 8 días. La frecuencia de la estancia en hospitalización en pisos fue de 196

horas, con un mínimo de 24 horas y máximo de 111 días. Y la frecuencia de la estancia en UCI fue de 260 horas, con un mínimo de 24 horas y máximo de 75 días.

De este total de costos directos, se pudo documentar que el mayor incremento en los mismos estuvo influenciado por la no entrega del medicamento anticrisis por parte de EPS y la interrupción del tratamiento (voluntaria o por olvido en la toma de las dosis).

## 11. Discusión

Los efectos deletéreos de la epilepsia no controlada se han relacionado con un impacto negativo en la salud (aumento de la mortalidad y morbilidad), la interacción social (menor empleo, pérdida de la licencia de conducir, estigmatización social, entre otras) y a un mayor uso de la atención médica, lo que representa una asociación con resultados clínicos negativos y un incremento en los costos sanitarios (36). En general, las personas que tienen menor frecuencia ictal, así mismo están en menor riesgo de presentar heridas, accidentes y muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP, por sus siglas en inglés) (18).

Pugliatti et al. estimaron el costo de la epilepsia en Europa durante el 2004 por un total de €15.5 billones. De este total, el 18% correspondía a costos directos (€2.8 billones), pero con mayor significancia el costo de los gastos médicos indirectos por en un 55% del costo total (€8.6 billones) (5). No obstante, estos datos se refieren al costo total de la epilepsia, sin diferenciar entre el grupo de epilepsia controlada versus la no controlada.

Por su parte, Cramer et al. compararon los costos en pacientes con epilepsia controlada versus aquellos con epilepsia no controlada. La primera, definida como no haber tenido cambios en la monoterapia o terapia combinada de antiepilépticos durante al menos 1 año, la segunda si agregaron un nuevo medicamento antiepiléptico a un régimen existente durante el año de observación (37). Los costos totales fueron \$ 13,839 dólares para epilepsia estable frente a \$ 23,238 dólares por paciente-año para epilepsia no controlada.

De este total de costos se hizo además una subdivisión relacionada con el costo específico de la epilepsia (costos de hospitalización, de la medicación anticrisis, requerimiento de implante de estimulador de nervio vago, uso de estudios como electroencefalograma o imágenes cerebrales), mas no de las comorbilidades. De estos costos específicos de epilepsia, los de la estable fueron \$ 5.511 dólares vs. \$ 12.399 dólares por paciente-año para la no controlada. En general, los pacientes con epilepsia estable tuvieron costos anuales generales y relacionados con la epilepsia, estadísticamente significativos más bajos en comparación con los pacientes con epilepsia no controlada (37). Hallazgos similares a ésta y otras revisiones, fue documentado en este estudio, pues el valor total de los costos directos de pacientes con epilepsia controlada fue significativamente menor que los costos de pacientes con epilepsia no controlada, con un valor de \$255.769.058 COP (87.528 USD, 67 salarios mínimos mensuales en USA y 346 SMMLV en Colombia) en comparación con \$1.286.462.478 COP (440.249 USD, 339 salarios mínimos mensuales en USA y 1.743 SMMLV en Colombia) respectivamente.

Este aumento de costos pudiera ser explicado por el aumento de complicaciones del paciente que ingresa por una crisis epiléptica, en nuestro caso, en el grupo de pacientes no controlados la complicación que se presentó con mayor frecuencia fue el trauma, seguido

del estado epiléptico y el ingreso a UCI con un porcentaje de 34.6%, 33.7% y 27.9% respectivamente. (Tabla 5)

Ahora bien, si tener epilepsia no controlada es un factor de riesgo para el impacto en la salud y los costos hospitalarios, también se debe evaluar la condición de farmacorresistencia, pues además del número de antiepilépticos fallidos (usado como criterio de definición), los predictores más importantes de epilepsia farmacorresistente son una alta frecuencia ictal en la fase temprana de la enfermedad, déficit neurológico al inicio de la enfermedad y causa estructural de la enfermedad (38).

Así pues, el término de epilepsia no controlada no siempre es igual a hablar de farmacorresistencia y en este caso se debe descartar la seudoresistencia debida a un diagnóstico incorrecto, un medicamento inadecuado o una dosis inapropiada antes de que las crisis epilépticas de un paciente puedan considerarse farmacorresistentes (38). Ejemplo de esto es que en este estudio, se presentaron pacientes con epilepsia no controlada quienes no cumplían los criterios clínicos de farmacorresistencia, y que en la mayoría de los casos el no control de la enfermedad obedecía a la no adherencia a la medicación dado principalmente por la no entrega del medicamento anticrisis por parte de la EPS, seguido de la interrupción voluntaria del tratamiento.

De esta manera, se deberán considerar por aparte los costos en el grupo de pacientes con baja adherencia a la medicación dado que podrían representar un alto porcentaje de pacientes no controlados. En nuestro caso, si bien los pacientes con epilepsia no controlada eran más adherentes a la medicación que los que no lo eran (52,7% vs 50,0% respectivamente) la diferencia entre ambos no fue estadísticamente significativa,  $p=0,704$ .

Este rango de no adherencia varía entre el 26 y el 79%, siendo un rango muy amplio dada la definición de adherencia y de los valores de corte en cada uno de los estudios(28). En el estudio actual, el rango de adherencia entre pacientes controlados y no controlados fue del 50% aproximadamente para ambos grupos.

Se ha descrito que la mala adherencia es común y se asocia con mayor mortalidad y mayor uso del servicio de urgencia(28,39). Así pues, la identificación de quienes corren mayores riesgos es clave para lograr ingresarlos a un programa en el que se haga énfasis en la educación y el refuerzo de la importancia de la adherencia a la medicación en cada visita a la clínica, pueden ayudar a abordar el problema de la falta de adherencia(28,39)

## **12. Conclusión**

Los resultados de este estudio indican que los costos directos totales de pacientes con epilepsia no controlada son significativamente mayores a los pacientes que sí se encuentran controlados en vista del mayor ingreso al servicio de urgencias y complicaciones. Particularmente se documentó que la principal causa de no adherencia a la medicación, la cual significa un factor de riesgo para el no control de la epilepsia, fue la no entrega de la medicación por parte de la EPS.

## **13. Recomendaciones**

Este estudio busca impulsar campañas de adherencia a medicación y entrega oportuna de los medicamentos por parte de las entidades de salud y sus respectivo despacho en las

farmacias, con el fin de controlar los costos desde un ambiente ambulatorio controlado, para evitar consultas frecuentes a urgencias.

#### 14. Productos esperados y potenciales beneficiarios

**14.1 Relacionados con la generación de conocimiento:** obtención de una (1) tesis de grado, (1) artículo científico en idioma inglés el cual se encuentra en proceso de revisión y la socialización de los resultados en un (1) evento científico nacional o internacional. La titularidad de estos productos se relacionará a los actores cuyo desempeño dentro del estudio sea la escritura de más del 80% del protocolo, esto es, la sumatoria de escritura de: marco teórico, justificación, objetivos, variables, diseño y métodos, consideraciones éticas. Además del encargado de la pregunta principal del estudio.

**14.2 Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica nacional:** Los resultados de este estudio serán los primeros en comparar el impacto económico de la atención en salud brindada a dos grupos de pacientes con epilepsia (con y sin interrupción del tratamiento) en población colombiana, por lo tanto, se espera que la comunidad científica nacional pueda: identificar factores relacionados con el aumento de los costos de la atención en salud dirigido a población de características similares a las nuestras, y determinar de qué manera es posible orientar el adecuado manejo terapéutico en estos pacientes para mitigar los costos, evitar la aparición de nuevos re-ingresos hospitalarios, disminuir la frecuencia en la consulta de urgencias y en últimas, mejorar la calidad de vida de esta población.

#### 15. Presupuesto

Tabla No 5. Presupuesto proyecto de investigación				
Rubro	Item	Cantidad	Valor unitario	Valor total
Administrativos	Gastos para traducción manuscrito	NA	\$450.000	\$450.000
	Gastos de publicación manuscrito	NA	\$1.000.000	\$1.000.000
	Gastos inscripción evento científico	1	\$800.000	\$800.000
<b>TOTAL PRESUPUESTO</b>	<b>\$2.250.000</b>			

#### 16. Referencias bibliográficas

1. Paschal AM, Rush SE, Sadler T. Factors associated with medication adherence in patients with epilepsy and recommendations for improvement. *Epilepsy Behav.* 2014;31:346–50.
2. Singh A, Trevick S. The Epidemiology of Global Epilepsy. *Neurol Clin.* 2016;34(4):837–47.
3. Méndez-Ayala A, Nariño D, Rosselli D. Burden of epilepsy in Colombia. *Neuroepidemiology.* 2015;44(3):144–8.
4. Escalaya AL, Tellez-Zenteno JF, Steven DA, Burneo JG. Epilepsy and mortality in Latin America. *Seizure.* 2015;25:99–103.
5. Pugliatti M, Beghi E, Forsgren L, Ekman M, Sobocki P. Estimating the cost of epilepsy in Europe: A review with economic modeling. *Epilepsia.* 2007;48(12):2224–33.
6. Sperling MR. The Consequences of Uncontrolled Epilepsy. *CNS Spectr.* 2004;9(2):98–109.
7. Davis KL, Candrilli SD, Edin HM. Prevalence and cost of nonadherence with antiepileptic drugs in an adult managed care population. *Epilepsia.* 2008;49(3):446–54.
8. Ettinger AB, Manjunath R, Candrilli SD, Davis KL. Prevalence and cost of nonadherence to antiepileptic drugs in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009;14(2):324–9.
9. Faught RE, Weiner JR, Guérin A, Cunnington MC, Duh MS. Impact of nonadherence to antiepileptic drugs on health care utilization and costs: findings from the RANSOM study. *Epilepsia.* 2009;50(3):501–9.
10. Manjunath R, Davis KL, Candrilli SD, Ettinger AB. Association of antiepileptic drug nonadherence with risk of seizures in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009;14(2):372–8.
11. Getnet A, Woldeyohannes SM, Bekana L, Mekonen T, Fekadu W, Memberu M, et al. Antiepileptic Drug Nonadherence and Its Predictors among People with Epilepsy. *Behav Neurol.* 2016;
12. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):522–30.
13. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475–82.
14. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: An overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;5(6).
15. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for

Classification and Terminology. *Epilepsia* [Internet]. 2017 [cited 2019 Oct 8];58(4):512–21. Available from: <http://www.ilae.org/Visitors/Docume>

16. Nair D. Management of Drug-Resistant Epilepsy. *Contin (Minneapolis, Minn)*. 2016;22(1):157–72.
17. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019;393(10172):689–701.
18. Vergara Aguilar JP, Nariño González D, Gómez Calzada UE, Gómez Arias B, Martínez Micolta P, Rosselli D, et al. Reunión de expertos en epilepsia. *Acta Neurológica Colomb*. 2019;35(2):89–98.
19. Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, Lhatoo S, Richerson G. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol*. 2016;15:1075–1088.
20. Thurman DJ, Hesdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: Assessing the public health burden. *Epilepsia*. 2014;55(10):1479–85.
21. Vergara Aguilar JP, Ladino, Lady, Castro CA, Gómez Arias B, Forero E, Vargas J, et al. Tratamiento del estado epiléptico, consenso de expertos. Asociación Colombiana de Neurología, Comité de Epilepsia. *Acta Neurológica Colomb*. 2019;35(2):74–88.
22. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515–1523.
23. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*. 2015;14(6):615–24.
24. Rosenow F, Klein KM, Hamer HM. Non-invasive EEG evaluation in epilepsy diagnosis. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(4):425–44.
25. Nelson SE, Varelas PN. Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-refractory Status Epilepticus. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2018;24(6):1683–707.
26. Kantanen AM, Kälviäinen R, Parviainen I, Ala-Peijari M, Bäcklund T, Koskenkari J, et al. Predictors of hospital and one-year mortality in intensive care patients with refractory status epilepticus: A population-based study. *Crit Care*. 2017;21(1).
27. Eatock J, Baker GA. Managing patient adherence and quality of life in epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3(1):117–31.
28. Malek N, Heath CA, Greene J. A review of medication adherence in people with epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(5):507–15.
29. Santiago-Rodríguez E, Sales-Carmona V, Ramos-Ramírez R. Factores de riesgo para incumplimiento terapéutico en pacientes con epilepsias. *Gac Med Mex*. 2002;138(3):241–6.
30. Gollwitzer S, Kostev K, Hagge M, Lang J, Graf W, Hamer HM. Nonadherence to antiepileptic drugs in Germany: A retrospective, population-based study. *Neurology*.

2016;87(5):466–72.

31. Al-qaheel S, Gershuni O, Al-sabhan J, Hiligsmann M. Strategies for improving adherence to antiepileptic drug treatment in people with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(2).
32. Luedke MW, Blalock D V., Goldstein KM, Kosinski AS, Sinha SR, Drake C, et al. Self-management of Epilepsy: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2019;171(2):117–26.
33. Zeber JE, Copeland LA, Pugh MJ V. Variation in antiepileptic drug adherence among older patients with new-onset epilepsy. *Ann Pharmacother.* 2010;44(12):1896–904.
34. Hobfoll SE. International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences. In: *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences.* Kent: Elsevier; 2001. p. 14461–5.
35. Salud S distrital de. Información sobre al sistema general de seguridad social en salud [Internet]. Available from: <https://guiatramitesyservicios.bogota.gov.co/tramite-servicio/informacion-sobre-afiliacion-al-sistema-general-de-seguridad-social-en-salud/>
34. Begley CE, Durgin TL. The direct cost of epilepsy in the United States: A systematic review of estimates. *Epilepsia.* 2015;56(9):1376–87.
35. Wijnen BFM, Schat SL, de Kinderen RJA, Colon AJ, Ossenblok PPW, Evers SMAA. Burden of disease of people with epilepsy during an optimized diagnostic trajectory: costs and quality of life. *Epilepsy Res.* 2018;146:87–93.
36. Faught E, Duh MS, Weiner JR, Guérin A, Cunnington MC. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. *Neurology.* 2008;71(20):1572–8.
37. Cramer JA, Wang ZJ, Chang E, Powers A, Copher R, Cherepanov D, et al. Healthcare utilization and costs in adults with stable and uncontrolled epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014;31:356–62.
38. Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav.* 2014 Aug 1;37:59–70.
39. O' Rourke G, O' Brien JJ. Identifying the barriers to antiepileptic drug adherence among adults with epilepsy. *Seizure.* 2017;45:160–8.

