



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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

Factors de risc i risc cardiovascular en els pacients amb epilèpsia

Autora: Rosa Maria Vivanco Hidalgo



TESI DOCTORAL

Factors de risc i risc cardiovascular en els pacients amb epilèpsia

Autora: Rosa Maria Vivanco Hidalgo

Director: Jaume Roquer González

Tutora acadèmica: Mercè Cladellas Capdevila

Programa de Doctorat: Medicina

Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2017



Índex

1INTRODUCCIÓ.....	6
1.1.1Definició i epidemiologia de l'epilèpsia.....	6
1.1L'EPILÈPSIA, UNA MALALTIA NEUROLÒGICA CRÒNICA PREVALENT.....	6
1.1.2L'etiologia de l'epilèpsia.....	6
1.1.3Els fàrmacs antiepilèptics.....	7
1.1.4Comorbiditat en epilèpsia.....	8
1.1.5Comorbiditat cardiovascular en epilèpsia.....	9
1.1.6Possibles factors associats a l'augment de la morbiditat cardiovascular en els malalts amb epilèpsia.....	9
1.2LA CÀRREGA DE LES MALALTIES CARDIOVASCULARS.....	12
1.1.7Epidemiologia de les malalties cardiovasculars.....	12
1.1.8Malaltia cardiovascular i factors de risc cardiovascular.....	12
1.1.9Mesures de factors de risc i equacions de càlcul de risc cardiovascular en la població general.....	14
1.1.10Paper de les estatines com a prevenció primària a la malaltia cardiovascular.....	15
2JUSTIFICACIÓ DE LA TESI.....	17
3HIPÒTESI.....	18
4OBJECTIUS.....	19

5	MATERIAL I MÈTODES.....	20
1.3	DISSENY DE L'ESTUDI.....	20
1.4	SUBJECTES.....	20
1.5	DEFINICIÓ DE LES VARIABLES.....	22
1.6	RECOLLIDA DE DADES I ANÀLISI ESTADÍSTICA.....	24
1.7	ASPECTES ÈTICS.....	28
6	RESULTATS.....	29
1.8	OBJECTIU 1.....	29
6.1.1	ARTICLE 1.....	29
1.9	OBJECTIU 2.....	31
6.1.2	ARTICLE 2.....	31
1.10	OBJECTIU 3.....	33
6.1.3	ARTICLE 2.....	33
7	DISCUSSIÓ.....	34
1.11	OBJECTIU 1: Descriure la distribució dels factors de risc cardiovascular en una cohort de persones epilèptiques i analitzar si aquests factors s'associen a determinats fàrmacs antiepilèptics i/o a l'etiologia de l'epilèpsia.....	34
1.12	OBJECTIU 2: Determinar si existeixen diferències en la prevalença i distribució de factors de risc i del risc cardiovascular entre els pacients amb epilèpsia i la població general i analitzar si tant els factors com el risc s'associen a determinats fàrmacs antiepilèptics i/o a l'etiologia de l'epilèpsia.....	37
1.13	OBJECTIU 3: Comparar la proporció d'individus amb tractament hipolipemiant entre els malalts epilèptics i la població general.....	39
8	CONCLUSIONS.....	43

1.14	Descripció de la distribució dels factors de risc cardiovascular en una cohort de persones epilèptiques i anàlisi de l'associació a determinats fàrmacs antiepilèptics i/o a l'etiologia de l'epilèpsia.....	43
1.15	Determinar si existeixen diferències en la prevalença i distribució de factors de risc i del risc cardiovascular entre els pacients amb epilèpsia i la població general i analitzar si tant els factors com el risc s'associen a determinats fàrmacs antiepilèptics i/o a l'etiologia de l'epilèpsia.....	43
1.16	Comparar la proporció d'individus amb tractament hipolipemiant entre els malalts epilèptics i la població general.....	44
9	IMPLICACIONS CLÍNiques.....	45
10	BIBLIOGRAFIA.....	46
11	ANNEXOS.....	54
1.17	ANNEX A: Abreviacions.....	54
1.18	ANNEX B: Abstract Preventing Overdiagnosis Conference 2016.....	56
1.19	ANNEX C: Formulari EPIVASMAR.....	58
1.20	ANNEX D: Prescripció de FAE per etiologia de la cohort corresponent al primer article.....	63
1.21	ANNEX E: Articles.....	64

1 INTRODUCCIÓ

1.1 L'EPILÈPSIA, UNA MALALTIA NEUROLÒGICA CRÒNICA PREVALENT

1.1.1 Definició i epidemiologia de l'epilèpsia

L'epilèpsia és una malaltia neurològica crònica que es caracteritza pel fet de patir crisis epilèptiques recurrents. Es defineix com a crisi epilèptica l'episodi transitori en el qual es produeixen signes i símptomes deguts a una activitat anormal del cervell (1). Té una prevalença estimada entre 4-10 casos per cada 1.000 habitants i una incidència de 50 casos per 100.000 habitants per any (2). Es pot presentar en qualsevol etapa de la vida i requereix tractament antiepilèptic que pot arribar a ser crònic (3). Des d'un punt de vista poblacional, es considera que el pronòstic global de l'epilèpsia és favorable per a la majoria dels pacients quant al control de les crisis epilèptiques (4-5). Malgrat aquesta dada, la malaltia té un impacte negatiu en la qualitat de vida dels pacients, no només pel fet de tenir crisis, sinó també pel seu tractament i l'estigma associat (6). S'ha estimat que a Europa el cost atribuïble a l'epilèpsia activa excedeix els 20 mil milions d'euros per any (7).

1.1.2 L'etiologia de l'epilèpsia

L'epilèpsia pot ser deguda a múltiples causes. La seva etiologia pot ser genètica, estructural/metabòlica o de causa desconeguda, segons recomana anomenar recentment la Lliga Internacional contra l'Epilèpsia (ILAE, en les seves sigles en anglès) (8). Es defineix com a genètica aquella epilèpsia que es creu que és deguda a un defecte genètic conegut o que es presumeix, en el qual les crisis són el símptoma principal del trastorn. Direm que és d'etiologia estructural o metabòlica si hi ha un trastorn o malaltia que s'ha demostrat per estudis pròpiament dissenyats que està associada amb un augment del risc substancial de desenvolupar epilèpsia. Les lesions

estructurals inclouen, entre d'altres, trastorns adquirits com l'ictus, el traumatisme i les infeccions. Si no se sap la causa subjacent de l'epilèpsia, es dirà que és d'origen desconegut.

La distribució de l'etiologia en població adulta a Europa correspon, aproximadament, entre un 20% i un 30% a l'epilèpsia genètica (abans anomenada idiopàtica, segons la classificació de la ILAE de 1989) (9), entre un 43% i un 60% per l'estructural/metabòlica (simptomàtica) i entre un 27% i un 36% a la de causa desconeguda (o criptogènica) (10-12). Com a dada a destacar, l'epilèpsia d'etiologia vascular (secundària a un ictus) suposa entre un 15% i un 30% de les epilèpsies estructurals en adults (11) (13).

1.1.3 Els fàrmacs antiepilèptics

Malgrat altres teràpies com la cirurgia o dietes especials, reservades en casos determinats, el tractament per a l'epilèpsia és fonamentalment farmacològic. Els fàrmacs antiepilèptics (FAE) els podem classificar entre inductors enzimàtics i no inductors, segons la seva unió al citocrom P450 (CYP) (14). Entre els fàrmacs antiepilèptics inductors enzimàtics (FAE-IE) trobem fàrmacs de primera generació com la fenitoïna (PHT), el fenobarbital (PB), la primidona -derivada del PB- i la carbamazepina (CBZ). Per la seva unió al CYP aquests fàrmacs poden induir la metabolització hepàtica d'altres fàrmacs que s'administren de forma concomitant, amb la consegüent disminució de les concentracions plasmàtiques d'aquests. A més a més, aquests FAE-IE poden alterar també altres vies metabòliques endògenes on intervenen enzims de la família CYP i poden provocar efectes secundaris no desitjats, com la modificació del metabolisme lipídic (15).

Actualment, l'oferta de FAE és àmplia (més de 20 fàrmacs al mercat), però els nous fàrmacs no han mostrat una eficàcia superior en el control de crisis epilèptiques respecte als de primera generació, malgrat se'ls atribueixen menys efectes adversos

metabòlics, com per exemple el levetiracetam (LEV), amb metabolisme renal (16). És per això que a l'hora de prescriure un tractament, que en la majoria de casos serà crònic, s'han de seleccionar aquells fàrmacs que hagin mostrat evidència de l'eficàcia en el control de crisis (o segons l'etiologia de l'epilèpsia) i que causin el menor número possible d'efectes secundaris (3).

1.1.4 Comorbiditat en epilèpsia

Encara que generalment ens referim a l'epilèpsia com una malaltia única i uniforme, l'epilèpsia és, de fet, molt heterogènia en termes de causa, distribució demogràfica, manifestacions clíniques, tractament i pronòstic. De fet, l'epilèpsia es pot redefinir com un trastorn caracteritzat no només per les crisis epilèptiques, sinó també per la seva associació a determinades condicions biològiques, psicològiques i socials (5-6).

Una comorbiditat és aquella condició que ocorre durant el curs d'una malaltia índex com, en aquest cas, l'epilèpsia. Aproximadament el 50% dels adults amb epilèpsia activa tenen almenys una comorbiditat mèdica associada. A més, estudis poblacionals han descrit que determinats trastorns són fins a vuit vegades més freqüents en gent amb epilèpsia, en comparació amb la població general (17), i afecten el pronòstic i la qualitat de vida dels pacients, com s'ha mencionat anteriorment. Per això, una revisió recent ha conclòs que la comunitat clínica i científica hauria de descriure no només la relació estadística entre les diferents condicions, sinó també els mecanismes d'aquestes comorbiditats, tenint en compte que s'ha de descartar que es tracti d'una associació artefactual (18).

1.1.5 Comorbiditat cardiovascular en epilèpsia

La comorbiditat cardiovascular (CV) és considerada la més freqüent en la població epilèptica. La càrrega de la morbiditat CV s'estima que varia entre un 5% i un 16% pels ictus i entre un 2% i un 8% per les malalties del cor, sent més prevalent en persones epilèptiques de més de 64 anys, com mostren de forma consistent diversos estudis (19-21). La majoria d'aquests estudis, però, són transversals i és difícil concloure si la comorbiditat era abans o després de l'epilèpsia.

1.1.6 Possibles factors associats a l'augment de la morbiditat cardiovascular en els malalts amb epilèpsia

Una de les causes podria ser el fet de patir més factors de risc cardiovascular (FRCV). Diversos estudis han intentat identificar una associació entre FRCV i l'epilèpsia. Elliot et al. (21-23), en els seus estudis poblacionals a Califòrnia, van concloure que els pacients amb epilèpsia tenien una major prevalença de diabetis mellitus (DM) tipus2, hipertensió arterial (HTA), dislipèmia (DLP) i tabaquisme que la població general. Malgrat aquests resultats, en una recent revisió publicada per Gaitatzis et al. (17) aquesta observació va mostrar-se inconsistent i possiblement relacionada amb altres comorbiditats que predisposen a l'epilèpsia, com l'ictus.

S'ha descrit que determinats FRCV van empitjorant al llarg del temps en les persones amb epilèpsia i que això podria atribuir-se bé al curs de la pròpia epilèpsia bé a la seva etiologia (genètica, estructural, desconeguda) i/o al tractament antiepilèptic, especialment als FAE-IE, com la CBZ (24).

S'ha descrit que els FAE-IE alteren el perfil lipídic. En les últimes dècades, diversos autors han intentat estudiar la relació entre aquests fàrmacs i els nivells de colesterol (25-27). Una recent meta-anàlisi (28) ha conclòs que els fàrmacs més estudiats en

relació amb el metabolisme dels lípids eren la CBZ i la PHT. En aquest estudi van observar que els pacients que prenen aquests fàrmacs tenien una tendència a presentar concentracions més altes de colesterol total, colesterol de les lipoproteïnes de baixa densitat (cLDL) i colesterol de les lipoproteïnes d'alta densitat (cHDL). També es fa referència a un altre fàrmac, en aquest cas considerat inhibidor del CYP, l'àcid valproic (VPA), i es conclou que aquest fàrmac també es podria associar a un pitjor perfil lipídic. Malgrat tot, els autors apunten que aquests resultats tenen limitacions a causa de l'heterogeneïtat dels estudis i que en molts d'ells no s'ajustava per factors de confusió com l'edat i el sexe. A més, en aquesta meta-anàlisi, però, no apareixen resultats sobre fàrmacs de nova generació, com per exemple el LEV, fàrmac amb metabolisme renal. Per acabar, els autors d'aquest estudi remarquen que a dia d'avui no hi ha dades sobre la prevalença de dislipèmia relacionada amb FAE en pacients adults ni de quina seria la rellevància clínica al respecte, i suggereixen que un millor coneixement d'aquest camp facilitaria el tractament adequat per reduir el risc de patir malalties CV (28).

Davant aquestes dades, es podria plantejar la hipòtesi que els pacients amb epilèpsia, amb un risc augmentat de tenir més esdeveniments CV segons la literatura, com hem comentat anteriorment, haurien de tenir un risc CV més alt que la població no epilèptica.

Revisant la literatura mèdica, però, es troben pocs estudis al respecte. Nakken et al. (29) i Novy et al. (30), en els seus respectius estudis, no van observar que els pacients amb epilèpsia presentessin un major risc CV que la població general en una cohort noruega i suïssa respectivament. Nakken et al. van analitzar un grup de 40 homes epilèptics d'entre 30 i 50 anys i els van comparar amb una cohort d'homes no epilèptics de les mateixes característiques. Malgrat no trobar diferències estadísticament significatives entre ambdós grups, els homes epilèptics mostraven una tendència a tenir majors nivells de colesterol total, majors nivells de cHDL i una major

puntuació en l'equació de risc emprada respecte als no epilèptics, però estant ambdós grups en la categoria de baix risc coronari. En aquest estudi, a causa del baix número de malalts, no van poder analitzar la relació dels FAE i el risc CV, però sí que van veure que els malalts que prenen FAE-IE mostraven una tendència a tenir majors nivells de cHDL. Els autors acaben suggerint que el fet de tenir aquesta tendència a tenir majors concentracions de cHDL, atribuïda a la síntesi hepàtica augmentada d'apolipoproteïna A1 per part dels FAE-IE (26), actuaria com un mecanisme protector CV i per això aquests malalts tindrien menys risc. A més, argumenten que aquests resultats podrien explicar perquè, en l'únic estudi que s'ha fet fins ara de base poblacional sobre incidència de malaltia coronària i epilèpsia, l'estudi Rochester (31), el número de morts observats per malaltia coronària en una cohort de malalts epilèptics diferia molt poc de l'esperada i que aquest augment es limitava sobretot en aquells malalts amb epilèpsia d'etiologia simptomàtica (el que avui en dia es consideraria estructural (8)) atribuïda a la malaltia cerebrovascular.

L'estudi de Novy et al. (30), també amb un grup limitat, 43 pacients, no va trobar diferències entre els malalts epilèptics i la població general, però en el seu cas els pacients epilèptics mostraven una tendència a tenir un risc inferior respecte als no epilèptics. Tampoc no van trobar diferències quant a FRCV entre ambdues cohorts. A més, en aquest estudi tampoc no van poder analitzar els FAE a causa de la mida de la mostra.

En un altre estudi, aquest realitzat als Estats Units, els investigadors descrivien com es distribuïa el risc CV en una mostra de malalts amb epilèpsia (23), i van destacar que només el 7% de la mostra presentava un risc >10%. Aquests resultats, però, no es van comparar amb la població general.

Quant al tractament dels factors de risc en aquests pacients, s'ha publicat recentment a la literatura mèdica un estudi descriptiu en el qual es compara l'ús del tractament

hipolipemiant (estatines) en malalts epilèptics per tractar la dislipèmia (32) amb l'ús en funció del FAE, i s'arriba a la conclusió que aquells malalts que prenen FAE-IE prenen més hipolipemiant que els que no els prenen, cosa que suggereix que les estatines es donarien per un efecte secundari del FAE-IE.

1.2 LA CÀRREGA DE LES MALALTIES CARDIOVASCULARS

1.1.7 Epidemiologia de les malalties cardiovasculars

Malgrat que la taxa de mortalitat CV ha disminuït en les últimes quatre dècades en els països amb rendes altes, continua sent la causa d' aproximadament un terç de totes les morts en persones > 35 anys i la càrrega de morbiditat continua sent alta (33-34). En el nostre entorn, s'estima que cada any la malaltia CV causa en total aproximadament 4 milions de morts a Europa, cosa que representa el 47% del total de totes les morts(35). A Espanya, les malalties cardiovasculars van ser les responsables del 30,1% de les morts l'any 2013 (36). La detecció i el control dels FRCV, com la DLP, la HTA, el tabaquisme i la DM, i l'estimació del risc CV global continuen sent l'estratègia fonamental per prevenir la malaltia CV individualment(37).

1.1.8 Malaltia cardiovascular i factors de risc cardiovascular

A mitjan segle xx es van posar en marxa diversos estudis epidemiològics per aclarir les causes de la malaltia CV, el més important dels quals és el *Framingham Heart Study*. Aquest estudi tenia la finalitat d'estudiar la magnitud del problema d'aquestes malalties i identificar els determinants o factors de risc de la malaltia CV en la població, fent el seguiment d'una cohort d'individus en una regió dels Estats Units (38). Avui en dia, es defineix com a factor de risc un element o una característica mesurable que té una

relació causal amb una malaltia i és un factor predictiu independent i significatiu del risc de presentar la malaltia d'interès. L'estudi Framingham va permetre identificar inicialment el colesterol alt i la HTA com a factors importants per al desenvolupament de la malaltia CV. Arran d'aquests resultats, els investigadors també van comprovar que el cLDL, que són les principals lipoproteïnes de transport de colesterol a la sang, també presentava una associació directa amb la malaltia CV. A més, se sap que la concentració de cLDL en adults joves prediu l'aparició d'un esdeveniment CV en una fase posterior de la vida (39). Això fa que avui en dia es consideri la relació entre cLDL i l'esdeveniment CV un procés continu que s'inicia en una edat primerenca. Actualment, es considera que el cLDL és l'objectiu principal del tractament de la hipercolesterolèmia, ja que diversos assajos clínics han demostrat l'eficàcia d'aquells fàrmacs que redueixen el cLDL en disminuir la taxa d'episodis CV i la mortalitat (40). Altres resultats de l'estudi Framingham van demostrar que el cHDL també s'associa de forma inversa amb la incidència de malaltia CV i es considera un factor protector CV (41). Nombrosos estudis prospectius de diferents grups de diverses races i ètnies arreu del món han confirmat que el cHDL és un predictor potent, consistent i independent dels esdeveniments CV (42). Aquests estudis mostren que els individus amb altes concentracions de cHDL tenen una probabilitat de tenir un esdeveniment CV inferior als que tenen concentracions baixes. A més, en una àmplia meta-anàlisi de 8 assajos clínics d'estatines entre els pacients tractats, les concentracions de cHDL a l'inici van ser fortament predictores dels subsegüents esdeveniments CV (43). Altres factors descrits per l'estudi Framingham i que formen part dels FRCV clàssics són el tabaquisme, la DM, la HTA, la inactivitat física i l'obesitat (37).

A Espanya i a Catalunya la prevalença de FRCV en la població general és alta (44) (45). Alhora, és important destacar que malgrat l'alta prevalença de FRCV als països del Mediterrani, la incidència d'esdeveniments CV i la mortalitat CV és baixa,

comparada amb països del nord d'Europa o amb els Estats Units. És el que s'ha anomenat la "paradoxa del sud d'Europa" (46-47).

1.1.9 Mesures de factors de risc i equacions de càlcul de risc cardiovascular en la població general

Actualment les guies de prevenció cardiovascular recomanen l'estimació del risc CV global per a definir i establir la intensitat de les mesures preventives individuals (48-50). Per a identificar i avaluar el risc CV, per a la prevenció primària de malaltia CV, els clínics han d'utilitzar una estratègia sistemàtica per a identificar els individus que estan en alt risc. Actualment, les equacions de predicció de risc es consideren les eines estàndard útils per l'estimació d'aquest risc individual. Aquestes funcions calculen la probabilitat que un individu presenti un esdeveniment vascular d'interès en un interval de temps (normalment 10 anys), segons el nivell d'exposició a diferents factors de risc que aquesta persona tingui. L'equació de Framingham per a estimar el risc a 10 anys de malaltia coronària a la població de 35 a 74 anys és la més àmpliament utilitzada. Malgrat això, s'ha de recalibrar tenint en compte la prevalença dels FRCV i la incidència d'episodis CV en les diferents poblacions en les quals s'utilitzarà (51). A Espanya s'han recalibrat diverses funcions a la realitat epidemiològica del país i hi ha dades sobre la validesa de la funció REGICOR (52-53). Aquesta equació té en compte per a l'estimació del risc l'edat, el sexe, les concentracions de colesterol total i cHDL, les xifres de pressió arterial sistòlica i diastòlica, el tabaquisme i la diabetis.

Altres funcions com SCORE, recomanat per les societats europees, estima el risc de presentar un esdeveniment CV mortal als propers 10 anys a la població de 35 a 65 anys (54). La funció recentment recomanada per les societats científiques americanes,

Pooled cardiovascular risk function, estima el risc de presentar un esdeveniment CV mortal o no mortal als propers 10 anys a la població de 40 a 79 anys (49)

Les guies clíniques recomanen ajustar les mesures preventives al risc estimat, que les mesures preventives en individus d'alt risc siguin molt intenses i incloure el tractament amb estatines.

Malgrat això, la realitat és que gran part dels pacients d'alt risc no reben tractament adequat i molts dels tractats no tenen un risc alt, fet que qüestiona l'adequació de les mesures preventives utilitzades a la pràctica clínica diària (54-55).

A més, en les guies NICE s'informa que en els pacients que ja prenen tractament antihipertensiu, hipolipemiant o que prenguin fàrmacs que alterin el perfil lipídic, les equacions pel càlcul del risc poden infraestimar el risc CV real del pacient (50)(56).

1.1.10 Paper de les estatines com a prevenció primària a la malaltia cardiovascular

Des del 2013, s'han publicat cinc guies de pràctica clínica (GPC) sobre l'ús de les estatines com a prevenció primària a la malaltia CV (49-50) (57-59) (Taula 1). Tal com s'apunta en un recent editorial de la revista JAMA (60), és important entendre les diferències que existeixen entre elles i determinar com proveir atenció clínica als pacients segons aquestes diferències perquè, malgrat els nombrosos assajos clínics aleatoritzats que s'han publicat, encara hi ha mancances en les evidències aportades, resultant en les recomanacions dispars entre cada guia clínica dins de cada grup de pacients. Per exemple, hi ha consens entre les 5 GPC quant a la forta evidència de l'efectivitat de les estatines i les àmplies indicacions de tractament, sobretot entre aquells segments de la població adulta amb un alt risc CV i en què les estatines són generalment segures, especialment en els menors de 76 anys. En canvi, en totes les GPC hi ha dubtes quant al seu benefici a la població major de 76 anys, quant a

l'objectiu específic de concentració de cLDL que s'ha d'assolir i en els llindars de risc CV en els quals s'ha d'iniciar tractament (la GPC de l'ACC/AHA recomana el llindar més baix). Totes les GPC, però, adverteixen que, malgrat el nivell de risc, el judici clínic juntament amb les decisions compartides amb els pacients estan indicades i que s'han d'emfatitzar les intervencions en els estils de vida, independentment de l'ús de fàrmacs hipolipemians.

GPC	Indicacions
USPSTF (2016)	<ul style="list-style-type: none"> ● Iniciar dosis baixes o mitjanes en adults que tenen 1 o més FRCV i un risc CV del 10% ● Oferir de forma selectiva dosis baixes o mitjanes a adults que tenen 1 o més FRCV i un risc CV entre el 7,5 i el 10%
ACC/AHA (2014)	<ul style="list-style-type: none"> ● Iniciar dosis altes o mitjanes a adults que tenen concentracions de cLDL\geq190mg/dl, diabetis o un risc \geq7,5%
Canadian Cardiovascular Society (2013)	<ul style="list-style-type: none"> ● Estatines amb modificació dels estils de vida en homes \geq40 anys i dones \geq50 anys amb un risc $<$10%, amb concentracions cLDL de 193mg/dl o hipercolesterolèmia genètica ● Adults de qualsevol edat amb FRCV i un risc $>$20% ● Adults de qualsevol edat amb un risc entre el 10% i 20% amb una concentració cLDL entre 135 i 190mg/dl
UK National Institute for Health and Care Excellent (2014)	<ul style="list-style-type: none"> ● Atorvastatina 20mg en adults $>$40 anys amb un risc \geq10% ● Abans d'iniciar estatines, modificar estil de vida i optimitzar el maneig dels FRCV modificables
European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society (2016)	<ul style="list-style-type: none"> ● Identificar objectiu cLDL segons el risc de cada pacient ● Calcular la reducció percentual segons l'objectiu ● Escollir una estatina que proveeixi la reducció requerida i regular-ne la dosi en funció de l'objectiu. Considera combinacions de tractaments no s'assoleix.

Taula 1 Indicacions de l'ús d'estatines com a prevenció primària per a malalties cardiovasculars en adults entre 40 i 75 anys (elaboració pròpia)

USPSTF: US Preventive Services Task Force; ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association ; FRCV: factor de risc cardiovascular; CV: cardiovascular

2 JUSTIFICACIÓ DE LA TESI

Si d'una banda tenim que l'epilèpsia és una malaltia crònica que s'associa a un risc augmentat de presentar més comorbiditats que la població general, i dins d'aquestes comorbiditats, les més freqüents són les malalties CV, i d'altra banda tenim que l'estratègia per a la prevenció d'aquestes malalties continua sent la detecció i control dels FRCV, considerem que és fonamental conèixer quina és la distribució dels FRCV i el risc CV en els pacients epilèptics. A més, encara no acaba d'estar establerta quina és l'associació entre els FAE i l'etiologia de l'epilèpsia amb aquests factors i el corresponent risc CV, ja que els pocs estudis realitzats fins al moment al respecte presenten importants limitacions quant a la mida de la mostra, les variables analitzades i la comparació amb la població general per arribar a una conclusió. Aquesta informació considerem que seria molt útil per al maneig clínic d'aquests malalts.

Un altre aspecte a tenir en compte és que tots aquests estudis s'han realitzat en països del nord-centre d'Europa i EUA, sabent la seva diferent distribució de FRCV i risc CV respecte el nostre medi.

Des del nostre coneixement, no hi ha descrit a la literatura com és el perfil CV en els pacients amb epilèpsia de països del sud d'Europa, on se sap que la prevalença de FRCV es considera elevada (61).

Davant aquesta controvèrsia, ens plantegem aquest estudi per aprofundir en el coneixement de la relació entre l'epilèpsia, tenint en compte el seu origen i tractament, i el risc CV.

3 HIPÒTESI

- 1) Els factors de risc cardiovasculars en els pacients amb epilèpsia estan relacionats amb l'ús dels fàrmacs antiepilèptics i amb l'etiologia de l'epilèpsia.

- 2) Els pacients amb epilèpsia tenen una distribució diferent de factors de risc cardiovascular i un pitjor perfil de risc cardiovascular comparats amb la població general i això es relaciona amb l'ús de fàrmacs antiepilèptics inductors enzimàtics i no amb l'etiologia (exclosa la causa vascular).

- 3) Per aquest motiu, els malalts amb epilèpsia prenen més fàrmacs hipolipemians que la població general.

4 OBJECTIUS

Els objectius d'aquesta tesi són:

- 1) Descriure la distribució dels factors de risc cardiovascular en una cohort de persones epilèptiques i analitzar si aquests factors s'associen a determinats fàrmacs antiepilèptics i/o a l'etiologia de l'epilèpsia.

- 2) Determinar si existeixen diferències en la prevalença i distribució de factors de risc i del risc cardiovascular entre els pacients amb epilèpsia i la població general i analitzar si tant els factors com el risc s'associen a determinats fàrmacs antiepilèptics i/o a l'etiologia de l'epilèpsia.

- 3) Comparar la proporció d'individus amb tractament hipolipemiant entre els malalts epilèptics i la població general.

5 MATERIAL I MÈTODES

1.3 DISSENY DE L'ESTUDI

Es tracta d'un estudi observacional descriptiu de tipus transversal.

1.4 SUBJECTES

Per a la realització d'aquest estudi s'han utilitzat les dades de pacients amb el diagnòstic d'epilèpsia de l'Hospital del Mar i una cohort comparativa extreta de la població general.

Les fonts d'informació utilitzades per a la selecció de subjectes han estat:

Per a la cohort de malalts epilèptics:

Història clínica electrònica (HC) de l'Hospital del Mar amb accés a la història clínica compartida de Catalunya. En menys del 5% de malalts es va haver de revisar la història clínica en format paper per completar les dades. Les dades d'interès per a l'estudi s'han registrat en el context de la pràctica clínica habitual. Totes les HC es van revisar per la investigadora principal (RMVH). No es va utilitzar el codi internacional de malaltia per no considerar-ho fiable.

Per a la cohort de població general:

S'han utilitzat dades dels participants en un estudi transversal de base poblacional realitzat a Girona (REGICOR) durant el període 2004-2006 amb una població de referència de 600.000 habitants. En aquest estudi es van seleccionar a l'atzar i del

cens poblacional de 2001 residents de la ciutat de Girona i tres municipis dels voltants de menys de 10.000 habitants. Es va contactar amb els individus seleccionats per carta informant-los dels objectius de l'estudi i les implicacions de la seva participació. Es va proporcionar un telèfon gratuït per a aclariments i consultes. Es va enviar una segona carta amb una data per a realitzar la visita i als participants que van proporcionar el seu número de telèfon se'ls va contactar una setmana abans de la cita programada per confirmar la seva assistència. La participació va ser del 73,8%. El total de persones recollides en aquest registre és de 5.693. Les dades d'interès per a l'estudi es varen recollir per un equip d'infermeres entrenades seguint una metodologia estandarditzada adaptada de l'estudi MONICA de l'Organització Mundial de la Salut.

Criteris d'inclusió i exclusió per a la creació del registre EPIVASMAR (EPIlèpsia i factors de risc cardioVAScular de l'Hospital del MAR) i REGICOR:

Criteris d'inclusió del registre de pacients amb epilèpsia EPIVASMAR

- Pacients amb el diagnòstic d'epilèpsia. Es va considerar que un pacient tenia epilèpsia segons la definició de la ILAE (62): almenys una crisi epilèptica en un pacient amb una alteració cerebral permanent que augmenti el risc de probabilitat de crisis següents o més de 2 crisis no provocades en més de 24 hores de diferència.

Criteris d'exclusió del registre de pacients amb epilèpsia EPIVASMAR

- Crisis simptomàtiques agudes o status epilèptic aïllat
- Consum actiu de drogues

Criteris d'inclusió a l'estudi transversal poblacional REGICOR

- Individus inclosos en el cens poblacional de 2001 i residents als municipis participants en el moment de realitzar l'estudi.
- Edat de 35 a 79 anys.

Criteris d'exclusió a l'estudi transversal poblacional REGICOR

- Individus amb una malaltia terminal amb un pronòstic vital inferior a 6 mesos.
- Població institucionalitzada.

1.5 DEFINICIÓ DE LES VARIABLES

Variables dependents i independents:

Variable independent:

La variable independent d'interès d'aquest estudi és el diagnòstic d'epilèpsia.

Variables dependents: factors de risc cardiovascular:

Diagnòstic de DM (sí/no), data de diagnòstic i tractament (sí/no). La definició utilitzada ha estat la de pacients diagnosticats o prèviament tractats pel metge de capçalera a través de consultar història compartida o bé amb xifres de glicèmia basal $\geq 126\text{mg/dl}$ o hemoglobina glicosilada $>6,5\%$ (63). El tractament tindrà en compte opció per dieta o fàrmac (hipoglucemians i insulina).

Diagnòstic d'HTA (sí/no), data de diagnòstic i tractament (sí/no). La definició utilitzada ha estat la de pacients diagnosticats o prèviament tractats pel metge de capçalera a través de consultar història compartida o bé amb xifres de PAS $\geq 140\text{mmHg}$ o PAD $\geq 90\text{mmHg}$ (63). El tractament tindrà en compte opció per dieta o fàrmac (antihipertensius).

Diagnòstic de DLP (sí/no), data de diagnòstic i tractament (sí/no). La definició utilitzada ha estat la de pacients diagnosticats o prèviament tractats pel metge de capçalera a través de consultar història compartida o bé amb xifres de colesterol total $\geq 240\text{mg/dl}$ (63). El tractament tindrà en compte opció per dieta o fàrmac (estatives o altres).

Tabaquisme. S'han classificat els participants com a fumadors actius si fumen més d'una cigarreta/dia; ex-fumadors, si han deixat de fumar fa més d'un any (els ex-fumadors de menys d'un any es consideraran fumadors actius); i mai fumadors.

S'han recollit també les xifres de colesterol total (mg/dl), cLDL (mg/dl), cHDL (mg/dl), triglicèrids (mg/dl), glicèmia basal (mg/dl), pressió arterial sistòlica (PAS) i diastòlica (PAD) (mmHg) corresponents als resultats de les analítiques fetes i preses de pressió arterial en data més pròxima a la data d'inclusió.

Amb aquestes dades s'ha fet el càlcul del risc CV utilitzant l'equació corresponent (52)

Altres variables d'interès (covariables)

Variables demogràfiques: inicials, data de naixement, sexe, data del diagnòstic d'epilèpsia, data d'inclusió a l'estudi (definida com a primera visita enregistrada a la història clínica electrònica des del 2004), data actual (última visita).

Tipus d'epilèpsia i tractament: focal vs. generalitzada, etiologia (segons les recomanacions actuals (8) i basant-se en els resultats de les proves d'imatge (CT i RMN cranials) i dels electroencefalogrames (EEG) disponibles), tractament amb FAE (es recollirà tipus de fàrmac, any inici i anys de finalització), farmacoresistència (sí/no), definida segons l'última definició de la ILAE (64), cirurgia de l'epilèpsia (sí/no).

1.6 RECOLLIDA DE DADES I ANÀLISI ESTADÍSTICA

Per recollir les dades de forma estructurada, s'ha dissenyat un formulari (vegeu Annex C). La recollida de dades dels malalts epilèptics (registre EPIVASMAR) s'ha fet de forma sistemàtica a través d'aquest formulari (en línia) de tots els malalts atesos de forma consecutiva des del gener de 2004 fins al desembre de 2013. La data d'inclusió en el registre dels pacients epilèptics correspon a la data en la qual es va trobar la primera visita a la història clínica electrònica i els càlculs de prevalença dels factors de risc s'han fet en funció dels factors que presentava en el moment de la inclusió. Les dades enregistrades en línia es van importar a una base de dades Access.

Finalment, es va recollir informació sobre 1.543 individus amb el diagnòstic d'epilèpsia i 6.352 individus del registre REGICOR.

Anàlisi estadística realitzada per respondre l'objectiu 1 (Descriure la distribució dels factors de risc cardiovascular en una cohort de persones epilèptiques i analitzar si aquests factors s'associen a determinats fàrmacs antiepilèptics i/o a l'etiologia de l'epilèpsia):

Anàlisi que correspon al primer article. La figura 1 indica el diagrama de flux de la mostra en la qual es basa aquesta anàlisi (només cohort pertanyent al registre EPIVASMAR). Es va fer una anàlisi descriptiva de les variables d'interès calculant els percentatges per a les variables categòriques i les mitjanes o medianes amb les corresponents desviacions estàndard o rang interquartílic (segons si seguien o no una distribució normal) en les variables quantitatives. Per a comparar els grups, es va fer

una anàlisi bivariàble utilitzant el test de Chi-quadrat per les variables categòriques i el T-test o ANOVA per les variables contínues, amb els corresponents tests no paramètrics. Es van realitzar models de regressió de Poisson amb variància robusta per obtenir raons de prevalença crues (PRc) dels FRCV segons els FAE prescrits i l'etiologia. El grup de FAE-IE incloïa CBZ, PHT, PB i primidona. El VPA va ser considerat el fàrmac de referència per tenir la PRc més baixa de FRCV a l'anàlisi bivariàble. Es van calcular les raons de prevalença ajustades (PRa) amb aquelles variables que van resultar estadísticament significatives a l'anàlisi bivariàble (edat, sexe, duració i etiologia de l'epilèpsia i el tractament antiepilèptic) en un model multivariat. En aquest cas, afegir la variable tabaquisme no canviava la magnitud de la PR. Per tal d'obtenir un model parsimoniós, es va decidir no incloure el tabaquisme a la regressió logística. Per tal d'obtenir estimacions estables de PR, només es van tenir en compte aquells fàrmacs prescrits en més de 50 malalts i dades de pacients que rebien monoteràpia. Primer, la prevalença dels FRCV es va comparar entre pacients tractats amb FAE-IE i aquells que prenen fàrmacs no inductors. Llavors es va repetir l'anàlisi, definint els grups de malalts tractats amb VPA com el grup de referència i considerant la prevalença dels FRCV d'acord amb cadascun dels FAE seleccionats. També es va realitzar una anàlisi de sensibilitat ajustada, excloent els pacients amb epilèpsia vascular, considerats com aquells que probablement contribuïen principalment a la càrrega de FRCV. Els pacients amb episodis cardiovasculars previs al diagnòstic d'epilèpsia també van ser exclosos en aquesta segona anàlisi per la mateixa raó.

Figura 1. Diagrama de flux de la mostra de pacients amb epilèpsia utilitzada en l'anàlisi del primer article

Anàlisi estadística realitzada per respondre els objectius 2 i 3 (Determinar si existeixen diferències en la prevalença i distribució de factors de risc i del risc cardiovascular entre els pacients amb epilèpsia i la població general i analitzar si tant els factors com el risc s'associen a determinats fàrmacs antiepilèptics i/o a l'etiologia de l'epilèpsia. Comparar la proporció d'individus amb tractament hipolipemiant entre els malalts epilèptics i la població general):

Anàlisi que correspon al segon article. Per a aquesta anàlisi es van incloure els participants dels registres EPIVASMAR i REGICOR amb edats compreses entre els 35 i 74 anys, ja que la funció de risc emprada està validada en aquest rang d'edat. Els pacients amb episodis CV previs es van excloure. La figura 2 indica el diagrama de flux dels participants en aquesta anàlisi.

Figura 2. Diagrama de flux dels participants del registre EPIVASMAR i REGICOR

Es va realitzar una anàlisi descriptiva de les variables d'interès. Es va fer una anàlisi bivariàble comparant la prevalença dels FRCV, el risc CV, les concentracions del colesterol total, el cLDL, el cHDL, la PAS, la PAD i el tractament dels FRCV d'ambdós registres utilitzant el test Chi-quadrat per les variables categòriques i el T-test o ANOVA per les contínues, amb els corresponents tests no paramètrics en cas que fos necessari. Com que el risc CV no seguia una distribució normal, es va fer una transformació logarítmica. La principal anàlisi consistia a comparar la prevalença dels FRCV i el risc CV entre els pacients epilèptics i la població general.

Es va realitzar una anàlisi estratificada de l'associació entre l'etiologia, el tractament antiepilèptic, els FRCV i el risc CV. Només els pacients en monoteràpia van ser inclosos i es van dividir en tres grups: el grup que prenia FAE-IE (CBZ, PHT, PB i primidona), els que prenen VPA i els que prenen LEV.

A més, es va realitzar una anàlisi multivariada ajustada per edat i sexe.

Es van utilitzar imputacions múltiples mitjançant equacions encadenades en 20 bases de dades diferents per reemplaçar els valors inicials mancants, pel colesterol total, cHDL, PAS, PAD per poder calcular el risc CV.

Es va realitzar una anàlisi de sensibilitat on s'excloïen els individus que prenen estatines.

No es va fer un càlcul de la mostra a priori, ja que es van incloure tots els participants dels registres. Assumint l'escenari més conservador, la nostra mida de mostra detectava diferències $\geq 5,2\%$ en la prevalença dels FRCV entre els pacients amb epilèpsia i la població general, amb un poder estadístic del 80%.

En ambdós articles, es va establir un valor $p < 0,05$ com a estadísticament significatiu. Al primer article es va utilitzar el paquet estadístic STATA v.12 (StataCorp. 2001. Statistical Software: Release 12.0. CollegeStation, TX: Stata Corporation). Al segon article, a més, es va utilitzar el programa R Core Team package (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria 2013).

Les anàlisis estadístiques dels treballs presentats han estat realitzades per l'autora (R.M.V.H) amb el suport del servei de bioestadística de l'IMIM (J.V.) pel que fa al segon article.

1.7 ASPECTES ÈTICS

El registre EPIVASMAR va ser aprovat pel CEIC de l'Hospital del Mar-IMIM 2014/5505/I i segueix les guies nacionals i internacionals (codi deontològic i Declaració d'Hèlsinki). Pel tipus d'estudi (observacional), no es va requerir consentiment informat. La informació dels pacients es va anonimitzar i es va convertir en informació no identificable abans de l'anàlisi.

El registre REGICOR va ser aprovat pel CEIC de l'Hospital del Mar-IMIM 2008/3046/I arran de l'estudi, "*Life-style and environmental determinants of cardiovascular diseases in a Spanish cohort study*" proposat pel Dr. Jaume Marrugat de la Iglesia del Grup de recerca en epidemiologia i genètica cardiovascular de l'IMIM i segueix les guies nacionals i internacionals (codi deontològic i Declaració d'Hèlsinki).

6 RESULTATS

1.8 OBJECTIU 1

6.1.1 ARTICLE 1

Vivanco-Hidalgo, R. M.; Gómez, A.; Moreira, A.; Díez, L.; Elosua, R.; Roquer, J. Prevalence of cardiovascular risk factors in people with epilepsy. *Brain Behav.* 2017;7:e00618. <https://doi.org/10.1002/brb3.618>

L'objectiu d'aquest primer treball va ser descriure la prevalença (raó de prevalença crua i ajustada abreujada com a PRc i PRa) dels FRCV en els pacients amb epilèpsia de la cohort EPIVASMAR i analitzar si aquests factors estaven associats a determinats fàrmacs antiepilèptics i/o a l'etiologia de l'epilèpsia. Durant un període de 10 anys, se'n

van incloure en el registre de forma consecutiva 1.543 pacients. Per a aquest treball es van incloure aquells malalts amb epilèpsia amb una edat ≥ 35 anys. La cohort final va ser de 1.045 pacients. L'edat mitjana va ser de 52-53 anys (IQR 42.60-66.11). L'etiologia més freqüent va ser l'estructural/metabòlica (49,67%), seguida de la de causa desconeguda (38,56%) i finalment la genètica (11,77%). De forma global, el 32,73% dels pacients tenien HTA, un 13,11% tenien DM, un 21,8% eren fumadors actius i un 38,37% tenien DLP, sent el FRCV més freqüent en aquesta cohort.

Comparant els tres grups etiològics, els pacients amb epilèpsia genètica eren més joves i tenien menys HTA, DLP i DM que els pacients amb epilèpsia estructural/metabòlica i de causa desconeguda. Per a l'anàlisi de la relació amb els FAE, només es van considerar els malalts sota monoteràpia (n=488) i aquells fàrmacs prescrits en més de 50 pacients. L'anàlisi bivariàble va mostrar que aquells que prenién FAE-IE tenien un 33% més de probabilitat de tenir DLP i menys prevalença de DM que els que prenién FAE no inductors enzimàtics, associació que es va mantenir un cop ajustat per edat, sexe, etiologia (genètica com a referència) i duració de l'epilèpsia, excepte per la DM.

En l'anàlisi individual per FAE (amb el VPA com a referència), l'anàlisi bivariàble va mostrar que aquells que prenién PHT i LEV tenien més probabilitat de tenir DLP, associació que només es va mantenir per la PHT un cop ajustat (PRa 1,72, IC 95% 1,22- 2,44). En l'anàlisi de sensibilitat que exclouïa aquells malalts amb epilèpsia d'etiologia vascular i/o amb episodis CV previs (n final=400), l'associació entre els FAE-IE, i especialment la PHT, i la DLP es mantenia (PRa 1,45; $p < 0,05$; PRa 1,77; $p < 0,05$).

L'anàlisi que relacionava els FRCV i l'etiologia, un cop ajustada per edat, sexe, FAE en monoteràpia i duració de l'epilèpsia, va mostrar una associació entre l'etiologia i la HTA. Després d'excloure els malalts amb etiologia vascular i aquells que havien tingut un episodi CV previ, aquesta associació, però, va perdre la significació estadística,

encara que es va observar una tendència positiva (PRa 2,11; IC 95% 0,88 - 5,04 per l'etiologia estructural i PRa 2,33; IC 95% 0,97- 5,57 per la de causa desconeguda).

1.9 OBJECTIU 2

6.1.2 ARTICLE 2

Vivanco-Hidalgo, R. M.;Elosua, R.; Gómez González, A.; Moreira, A.;Díez, L.;Grau, M.;Degano, I. R.;Roquer, J. People with epilepsy receive more statins than the general population but have no higher cardiovascular risk: results from a cross-sectional study. *Eur J Neurol* 2017; 24:419-426. doi: 10.1111/ene.13222.

(Els resultats d'aquest article es complementen amb la presentació de la comunicació oral presentada a la *Preventing Overdiagnosis Conference 2016* "Dyslipidemia, statin use and lipid profile in epilepsy patients and general population: EPIVASMAR-REGICOR comparative study" (Vegeu Annex B))

L'objectiu d'aquest segon treball va ser determinar si existien diferències en la prevalença i distribució de FRCV i del risc CV entre els pacients amb epilèpsia i la

població general i analitzar si tant els factors com el risc s'associaven a determinats fàrmacs antiepilèptics i/o a l'etiologia de l'epilèpsia.

Els pacients amb epilèpsia van mostrar menys HTA i DM que la població general i, de forma global, un menor risc CV. No vam trobar diferències en la prevalença de DLP, però en canvi els epilèptics rebien més tractament. Un cop ajustat per edat i sexe, els pacients amb epilèpsia tenien menys prevalença d'HTA (43,3% vs. 50,4%) i DM (15,8% vs. 19,2%), més DLP (40,2% vs. 34,6%), rebien més tractament pels FRCV i tenien menys risc CV que la població general ($p < 0,01$).

A l'anàlisi estratificada bivariàble per etiologia, els pacients en els tres grups tenien menys HTA i DM, i aquells amb etiologia desconeguda mostraven més DLP i prenien més estatines que la població general. Un cop ajustada per edat i sexe, aquells pacients amb etiologia genètica i estructural tenien menys HTA i aquells amb etiologia desconeguda, menys DM i més DLP que la població general. De forma global, però, no hi havia diferències en el risc CV.

A l'anàlisi estratificada bivariàble per FAE, no es van trobar diferències en la distribució dels FRCV i el risc CV entre els epilèptics i la població general. Un cop ajustada per edat i sexe, però, es va veure que aquells malalts que prenien FAE-IE tenien més DLP (41,6%) i prenien més estatines (17,3%) que la població general ($p < 0,05$). En canvi, no vam trobar diferències quant el risc CV.

També vam realitzar una anàlisi de sensibilitat exclouent els malalts que estaven prenent ja tractament hipolipemiant, i vam obtenir resultats molt similars als descrits en l'anterior anàlisi.

A la comunicació oral presentada a la *Preventing Overdiagnosis Conference 2016* realitzada el passat mes de setembre a Barcelona (http://www.preventingoverdiagnosis.net/?page_id=1180) es va afegir l'anàlisi de les concentracions de colesterol total, cLDL i cHDL. Es va obtenir que els malalts amb

epilèpsia tenien una concentració de cLDL menor (125 mg/dl vs. 138 mg/dl, $p < 0,01$) i una concentració major de cHDL (46,6 mg/dl vs. 42,1 mg/dl, $p < 0,01$) que la població general. A més, els malalts que prenen FAE-IE tenien concentracions més elevades de cHDL i els que prenen VPA tenien concentracions més baixes de cLDL que la població general ($p < 0,01$).

1.10 OBJECTIU 3

6.1.3 ARTICLE 2

Vivanco-Hidalgo, R. M.;Elosua, R.; Gómez González, A.; Moreira, A.; Díez, L.; Grau, M.;Degano, I. R.;Roquer, J. People with epilepsy receive more statins than the general population but have no higher cardiovascular risk: results from a cross-sectional study. Eur J Neurol 2017; 24:419-426. doi: 10.1111/ene.13222.

Com a objectiu secundari en aquest article, es va comparar la proporció d'individus amb tractament hipolipemiant entre els malalts epilèptics i la població general.

Quant a l'ús d'estatines, vam trobar que per cada estrat de risc CV (<5%, 5-10%, >10%), els pacients amb epilèpsia tenien més probabilitat de prendre estatines que la població general. A més, independentment del risc CV, vam veure que els epilèptics tenien un 60% més de probabilitat d'estar prenent una estatina que la població general ($p < 0,01$).

7 DISCUSSIÓ

1.11 OBJECTIU 1: Descriure la distribució dels factors de risc cardiovascular en una cohort de persones epilèptiques i analitzar si aquests factors s'associen a determinats fàrmacs antiepilèptics i/o a l'etiologia de l'epilèpsia.

El primer article mostra que el FRCV més freqüent en els pacients amb epilèpsia és la DLP (38,4%) i que la seva presència es relaciona amb la presa de FAE-IE (com a grup). Però aquesta associació no es demostra amb tots els inductors, només amb la PHT. Malgrat que no podem descartar la possibilitat que els pacients que prenen CBZ tinguessin augments en les concentracions de colesterol, el significat clínic és qüestionable, ja que en el nostre cas, aquests canvis no arribaven al llindar diagnòstic de DLP (63). Quant al VPA, vam trobar que els pacients que prenen aquest FAE eren els que menys dislipèmia tenien. L'afectació del perfil lipídic pel VPA s'ha descrit molt variable, i sobretot s'ha descrit en la població epilèptica infantil i adolescent (65-68). Nosaltres especulem que aquesta variabilitat no s'explicaria només pel disseny dels diferents estudis, sinó també, per exemple, per les diferències poblacionals segons la regió geogràfica, així com els hàbits dietètics. Quant al LEV, fàrmac de nova generació no inductor enzimàtic, vam trobar que inicialment s'associava a DLP en un alt

percentatge, comparat amb VPA. Malgrat aquest resultat, un cop feta l'anàlisi ajustada, es perdia la significació estadística.

Per tant, considerem aquesta primera troballa interessant, ja que una recent revisió sistemàtica descriu que els fàrmacs més freqüentment associats amb canvis en el perfil lipídic són la PHT, la CBZ i el VPA, però no es parla de prevalença de DLP (28), dada molt important a l'hora de valorar la magnitud clínica del problema.

Un altre resultat que considerem interessant és el fet de trobar una baixa prevalença de DM en el grup que prenia FAE-IE. Hem trobat resultats inconsistents en la literatura mèdica, motiu pel qual hem de ser curosos a l'hora d'extreure conclusions. En el passat (69)(75), es va relacionar la PHT amb la hiperglicèmia i el fet de tenir una resposta a la insulina reduïda en pacients amb intolerància a la glucosa. Malgrat això, no hem trobat estudis que descriguin la prevalença de DM, motiu pel qual vam considerar que seria necessari comparar aquesta troballa amb la població general en posteriors estudis.

A més dels FAE, un altre factor que s'ha descrit que podria tenir un paper important en la relació entre l'epilèpsia i la prevalença dels FRCV és l'etiologia. En aquest primer article es va veure que la prevalença més baixa de FRCV s'associava a l'etiologia genètica. Una recent revisió de la literatura (17) descriu una alta prevalença de FRCV en els pacients amb epilèpsia, fet que suggereix que aquesta relació és deguda més a la causa de l'epilèpsia que com a conseqüència d'ella, ja que aquests FRCV augmenten el risc de patir un ictus, causa freqüent d'epilèpsia.

En el present estudi, inicialment vam fer l'anàlisi utilitzant tota la cohort de malalts i vam veure que tant aquells amb etiologia estructural com els de causa desconeguda tenien més FRCV que aquells amb causa genètica. Un cop ajustada l'anàlisi, l'associació només es mantenia per la HTA. Tenint en compte que en el grup d'etiologia estructural estaven els d'origen vascular, vam extreure aquests malalts, juntament amb aquells que tenien antecedents d'haver patit un episodi CV. Llavors,

l'associació desapareixia, motiu pel qual vam concloure que aquesta estava relacionada amb l'antecedent CV i no amb l'epilèpsia per se.

Com a limitacions d'aquest primer estudi es troben aquelles relacionades amb el mateix disseny transversal, ja que no podem establir cap relació causal entre els FAE i els FRCV. A més, es va assumir un biaix de selecció en la indicació del tractament, com, per exemple, podria haver passat amb el LEV, ja que aquest no està relacionat amb interaccions farmacològiques rellevants (70) i es podria haver prescrit en aquells pacients amb més comorbiditats prèvies. Una altra limitació podria haver estat la mida de la mostra. Per donar força a l'associació observada i evitar barrejar els efectes de la politeràpia, vam seleccionar només els pacients que prenién monoteràpia. D'altra banda, podria semblar que el fet d'escollir el VPA com a fàrmac de referència seria una altra limitació, per la seva relació descrita en el passat amb la síndrome metabòlica (66), però estudis més recents han posat en dubte aquesta associació, ja que no s'ha replicat en un recent estudi poblacional i no s'ha vist que aquesta associació difereixi de la trobada amb altres FAE com la CBZ (71-72). En el nostre estudi, el VPA mostrava la PRc més baixa de FRCV, i juntament amb els resultats d'aquestes publicacions recents, vam assumir que prendre aquest FAE com a referència no causaria major confusió.

Una altra possible limitació seria el fet que la nostra anàlisi no estigués ajustada per l'índex de massa corporal (IMC) i l'estat socioeconòmic (dades a les quals no teníem accés). El fet de no tenir aquestes dades no vam considerar-ho una limitació major, ja que la nostra població de referència (del districte de Ciutat Vella i Sant Martí) té un perfil socioeconòmic homogeni (73). L'obesitat, mesurada per IMC, se sap que és un FRCV independent per la malaltia coronària i alhora s'ha associat amb altres FRCV que de forma directa o indirecta poden contribuir a aquesta malaltia, com per exemple, el fet de desenvolupar resistència a la insulina i a la DM tipus 2. A més, s'associa a un augment de la pressió arterial i augment del cLDL (74). A causa dels resultats

obtinguts, si l'obesitat hagués estat un factor confusor en el nostre estudi, hauríem d'haver esperat un augment no només de la dislipèmia en el grup dels FAE-IE, sinó també dels altres dos FRCV, però no ha estat el cas. Per tant, considerem que, malgrat ser una dada important a tenir en compte, no ha esbiaixat els nostres resultats.

1.12 OBJECTIU 2: Determinar si existeixen diferències en la prevalença i distribució de factors de risc i del risc cardiovascular entre els pacients amb epilèpsia i la població general i analitzar si tant els factors com el risc s'associen a determinats fàrmacs antiepilèptics i/o a l'etiologia de l'epilèpsia.

En comparació amb la població general, els pacients amb epilèpsia tenen més DLP i menys prevalença que els altres FRCV. En canvi, però, reben més tractament per aquests factors que la població no epilèptica. Una altra troballa a destacar és el fet que, malgrat tenir un menor risc CV, els pacients amb epilèpsia tenen més probabilitat d'estar prenent estatines que la població general. No vam trobar cap etiologia d'epilèpsia que tingués un pitjor perfil CV. En canvi, sí que vam veure que els pacients que rebien FAE-IE tenien més DLP i prenién més estatines que la població no epilèptica; però, en canvi, no tenien un risc CV més elevat.

Revisant la literatura, hi ha escassa evidència sobre la prevalença dels FRCV i el risc CV dels pacients epilèptics i la seva comparació amb una cohort no epilèptica. Com hem explicat prèviament (Discussió 1), s'ha descrit que els pacients amb epilèpsia tenen més HTA i DM que la població general; però això podria estar relacionat amb l'etiologia de l'epilèpsia (vascular). Per això, per aquest estudi, aquests pacients, juntament amb els que tenien antecedents d'episodis CV, es van excloure i el resultat va ser que els epilèptics tenien menys HTA i DM. Tampoc hem trobat una descripció a la literatura que comparés la distribució dels FRCV segons etiologia. En el nostre cas,

tots tres grups tenien una tendència a tenir menys FRCV que la població general. Tampoc es va veure que hi hagués més FRCV quant a la comparació per FAE, excepte, novament, pel grup de FAE-IE, on la DLP era més prevalent. És conegut el fet que els FAE-IE poden alterar les concentracions dels lípids i predisposar a un diagnòstic de DLP, malgrat ser un efecte secundari (28). Les dades sobre alteració del perfil lipídic amb VPA són contradictòries (28). Vam trobar que els pacients que prenién aquest FAE tenien la prevalença més baixa. En el cas del LEV, com que no presenta un metabolisme hepàtic, no s'espera que modifiqui les concentracions de colesterol (25). Per tant, la selecció de l'aproximació terapèutica hauria de considerar tant l'eficàcia com l'impacte en el perfil lipídic, ja que si apareguessin aquests efectes indesitjats, creiem que s'hauria de considerar l'ús d'un FAE diferent (com, per exemple, un FAE no inductor enzimàtic) abans d'afegir una estatina.

En el cas de la DM, vam veure que, en comparació amb la població general, els pacients que prenién FAE-IE tenien menys prevalença. Malgrat estudis en el passat que descrivien un efecte hiperglicèmic de la difenilhidantoïna i la CBZ, no hem trobat estudis recents en humans que donin suport a un efecte diabetogènic d'aquests fàrmacs (69)(75). En el cas del grup que prenia VPA i el que prenia LEV, no vam trobar diferències respecte a la població general. Del VPA s'havia descrit que podia produir hiperinsulinèmia en un grup de pacients (76), però recentment s'ha descrit el seu efecte hipoglicèmic administrant-se de forma aguda (77). En el cas del LEV, novament, a causa del seu metabolisme no hepàtic, no s'espera que afecti la concentració de glucosa ni insulina en sang.

Quant al risc CV, vam trobar que les persones amb epilèpsia, en general, tenien un risc menor que la població general. Hi ha pocs estudis al respecte, i amb limitacions. Aquests estudis van mostrar que no hi havia diferències (un, realitzat a Noruega; i l'altre, a Suïssa) respecte a la població general (29-30). En el primer estudi, la majoria dels pacients estaven en tractament amb FAE-IE i els autors van concloure que la

seva troballa podria estar explicada per l'efecte cardioprotector del cHDL, augmentat en aquells que reben inductors (26).

També ens va cridar l'atenció el fet que els pacients amb epilèpsia rebessin més tractament pels seus FRCV que la població general, fins i tot ajustant pel seu risc CV. A causa de la manca d'informació en la literatura mèdica al respecte, hem hipotetitzat que el fet que els pacients amb epilèpsia tinguin un contacte freqüent amb els serveis sanitaris pot fer que sigui més probable que siguin diagnosticats i tractats que la població general.

1.13 OBJECTIU 3: Comparar la proporció d'individus amb tractament hipolipemiant entre els malalts epilèptics i la població general.

Quant a l'ús de fàrmacs hipolipemians, un recent estudi descriu el seu ús en una cohort de malalts epilèptics i suggereix que la seva prescripció està relacionada amb els FAE-IE (32). En el nostre cas, vam trobar que el 20% dels malalts que prenién inductors rebien estatines. A més, independentment del diagnòstic de DLP i el risc CV, la probabilitat de rebre estatines en els malalts epilèptics era del 60%. Per tant, podríem considerar que aquests malalts estarien sobretractats perquè els metges estarien tractant un efecte secundari afegint un nou fàrmac. D'altra banda, es podria considerar que aquests malalts estan més controlats per les seves visites mèdiques freqüents. Però, atès que aquests malalts no tenien pitjor risc CV, ens decantem a considerar que la nostra cohort de malalts està sobretractada.

No obstant això, considerem que hem d'esmentar altres efectes que s'han vist que tenen les estatines, més enllà de la seva eficàcia provada en la malaltia coronària, relacionats amb l'epilèpsia, com, per exemple, el seu possible efecte antiepileptogènic, ja que s'ha descrit que podria reduir el risc d'epilèpsia després d'haver patit un ictus (78) i fins i tot disminuir el risc d'hospitalització per epilèpsia en els pacients amb antecedents cardiovasculars(79). Per això, alguns autors han suggerit la realització

d'assajos clínics per confirmar aquestes troballes que mostrarien un efecte potencial beneficiós més enllà del tractament de la DLP (80).

En el present estudi hi ha diverses limitacions. Novament, a causa del disseny de l'estudi, no podem saber si aquests FRCV eren presents abans o després del diagnòstic d'epilèpsia i/o el tractament amb FAE. Com que el nostre objectiu era comparar la prevalença amb la població general, no la considerem una limitació rellevant. Tampoc teníem informació dels nivells de colesterol ni del risc CV previ a l'ús de FAE o d'estatines (fet que podia haver infraestimat el risc final). Per tractar aquesta limitació, vam realitzar un estudi de sensibilitat i vam trobar resultats molt similars que a la cohort total. Com que els pacients amb episodis CV previs van ser exclosos, l'ús d'estatines es va assumir com a prevenció primària i, per tant, les nostres conclusions es basen en el fet de ser una prescripció apropiada d'acord amb el risc CV i després d'excloure una DLP secundària, tal com recomanen les guies.

Som coneixedores dels FRCV emergents que estan apareixent en la literatura mèdica, com, per exemple, la homocisteïna, de la qual s'ha descrit que els pacients que prenen PHT i CBZ poden tenir-ne nivells elevats (81). Les dades disponibles dels pacients i la població general no inclouen informació sobre els nivells d'homocisteïna. No obstant això, com que l'objectiu de l'estudi era la comparació dels FRCV clàssics i l'estimació del risc CV utilitzant l'equació Framingham-REGICOR (que no requereix aquesta dada), no ho vam considerar una limitació major. Considerem, però, que s'hauria d'incloure en futures avaluacions per valorar el seu efecte en el risc CV en la cohort de malalts amb epilèpsia.

Malgrat que tots dos registres cobreixen períodes de temps que no són exactament els mateixos (EPIVASMAR, 2004-2013; REGICOR, 2002-2005), la tendència secular dels FRCV es manté estable, tal com va mostrar l'estudi de Grau et al. (44) i per això considerem que les dades són vàlides. Sobre l'ús d'estatines, tenint en compte que hi ha molt pocs malalts que corresponen als dos anys de solapament d'ambdós registres i veient que al llarg del període de seguiment dels pacients epilèptics no es veu un augment de la prescripció, no seria una limitació, ja que la prescripció d'estatines en el grup de malalts s'ha mantingut estable.

Les limitacions de la mida de la mostra i utilització d'imputacions múltiples mitjançant equacions encadenades (82) mereixen una explicació més extensa. Per fer el càlcul del risc REGICOR es disposava de dades complertes per 145 individus amb epilèpsia. Es va analitzar quants "missing" hi havia per cada variable que forma part del càlcul. Es disposaven valors de totes les edats i tots els sexes. Del colesterol total es disposava de 737 valors; pel HDL, de 213; pels fumadors, de 743; per la de PAS, 563; per la PAD, de 563; i per diabetis, 752. Es van imputar els valors que faltaven per cada variable i es van treure de l'anàlisi aquells individus que tenien més de 5 "missing" a l'equació. Quant a la variable HDL, d'on manquen més valors, com que és una variable que depèn del sexe, edat, tabaquisme i colesterol total, hem considerat factible fer l'anàlisi per imputació en tenir suficients dades sobre aquestes variables.

També es va realitzar un model de regressió on es combinava l'etiologia i el FAE. Atès el baix número d'individus a cada combinació, es va decidir excloure aquesta anàlisi i utilitzar només les dades estratificades per etiologia i FAE.

També s'ha de tenir en compte el biaix de selecció quant a la indicació del tractament antiepilèptic, ja que el neuròleg pot haver prescrit en un pacient amb un diagnòstic previ de dislipèmia un fàrmac antiepilèptic que sàpiga que no altera el perfil lipídic.

La mostra representativa de la població general pot incloure algun participant diagnosticat d'epilèpsia. De tota manera, la prevalença de la malaltia a la població

general és baixa 4-10/1.000 i no creiem que tingui un efecte gaire significatiu a les diferències dels factors de risc.

Quant a la validesa externa, hem de tenir en compte que els resultats provenen d'un únic centre hospitalari i, per tant, es considera que només es podran extrapolar als nostres malalts. Malgrat això, a consultes externes s'atenen tots els malalts amb epilèpsia activa de l'àrea de l'Hospital del Mar (339.196 habitants), motiu pel qual es podria fins i tot considerar com un estudi de base poblacional.

8 CONCLUSIONS

1.14 Descripció de la distribució dels factors de risc cardiovascular en una cohort de persones epilèptiques i anàlisi de l'associació a determinats fàrmacs antiepilèptics i/o a l'etiologia de l'epilèpsia.

La distribució dels FRCV en la nostra cohort de pacients amb epilèpsia és la següent: el 32,73% dels pacients tenia HTA; un 13,11% tenia DM; un 21,8% eren fumadors actius; i un 38,37% tenia DLP. El FRCV més prevalent en la nostra cohort de malalts epilèptics és la DLP.

L'únic FRCV que s'ha trobat associat a l'ús de FAE és la DLP, que en la nostra cohort mostra una relació amb l'ús de FAE-IE. No s'ha trobat una etiologia amb més FRCV, un cop descartada l'etiologia vascular.

1.15 Determinar si existeixen diferències en la prevalença i distribució de factors de risc i del risc cardiovascular entre els pacients amb epilèpsia i la població general i analitzar si tant els factors com el risc s'associen a determinats fàrmacs antiepilèptics i/o a l'etiologia de l'epilèpsia.

En comparació amb la població general, la DLP és l'únic FRCV més prevalent en els malalts epilèptics i aquesta, novament, es relaciona amb el tractament amb FAE-IE.

No hi ha cap etiologia epilèptica que es relacioni amb un pitjor perfil CV, havent exclòs aquells casos amb etiologia vascular.

Els pacients amb epilèpsia tenen un risc CV més baix que la població general. Malgrat el millor perfil CV, reben més tractament farmacològic per als seus FRCV (tant HTA, DM com DLP).

1.16 Comparar la proporció d'individus amb tractament hipolipemiant entre els malalts epilèptics i la població general.

Ajustant per risc CV i FRCV, els pacients amb epilèpsia tenen un 60% més de probabilitat de rebre tractament amb estatines que la població general.

Per tant, podríem estar sobrediagnosticant i sobretractant la nostra població epilèptica a causa dels efectes secundaris dels FAE-IE.

9 IMPLICACIONS CLÍNiques

Amb els resultats obtinguts en aquest treball tenim informació epidemiològica sobre la distribució dels FRCV i del risc CV dels malalts amb epilèpsia, segons etiologia i tractament antiepilèptic, informació no descrita prèviament en la literatura.

A més, podem fer una aproximació del maneig en la pràctica clínica dels pacients amb epilèpsia en funció del risc CV i els FRCV, destacant la dislipèmia, i la indicació del tractament hipolipemiant.

Davant dels resultats d'aquesta tesi, demostrem que l'epilèpsia, un cop exclosa l'etiologia vascular i entesa com el fet de patir crisis epilèptiques, no és un FRCV independent, com altres autors han suggerit (24).

Considerem important que tant els neuròlegs i neuròlogues com els metges i les metgesses de família tractants d'aquests malalts tinguin present aquesta informació per evitar un sobrediagnòstic i sobretractament amb la consegüent implicació tant clínica com econòmica (83) en aquesta població.

En el cas que es demostrés un augment dels esdeveniments CV en aquesta població (que no era l'objectiu d'aquest treball), considerem que s'haurien d'analitzar llavors altres causes, no relacionades amb el risc cardiovascular calculat, que portin els malalts a tenir un hipotètic risc augmentat.

10 BIBLIOGRAFIA

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-82.
2. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, et al. Incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2011;77:1005-12.
3. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol* 2011;10:446–56.
4. Giussani G, Canelli V, Bianchi E, et al. Long-term prognosis of epilepsy, prognostic patterns and drug resistance: a population-based study. *Eur J Neurol* 2016;23:1218-27.
5. Beghi E, Giussani G, Sander JW, et al. Seminar in Epileptology The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord* 2015;17:243-53.
6. Baker G, Jacoby A, Buck D, et al. Quality of Life of People with Epilepsy: A European Study. *Epilepsia* 1997;38:353-62.
7. International League Against Epilepsy/International Bureau Epilepsy/World Health Organization Global Campaign Against Epilepsy. Epilepsy in the WHO European region (2010). <http://www.ibe-epilepsy.org/downloads/EURO%20Report%20160510.pdf> (accès gener, 2017).
8. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010 2014;51:676-85.
9. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989. *Epilepsia* 1989; 30:389-399.
10. Syvertsen M, Nakken KO, Edland A, et al. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county-A population based study. *Epilepsia* 2015;56:699-706.

11. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurest JP et al. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European Country. *Epilepsia* 2008;49:1230-8.
12. Christensen J, Sidenius P. Epidemiology of epilepsy in adults: Implementing the ILAE classification and terminology into population-based epidemiologic studies. *Epilepsia* 2012;53:14.7.
13. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34:453-68.
14. Zaccara G, Perucca E. Seminar in Epileptology Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord* 2014;16:409-31.
15. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, et al. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia* 2013;54:11-27.
16. Lee SK. Old versus New: Why Do We Need New Antiepileptic Drugs? *J Epilepsy Res* 2014;4:39-44.
17. Gaitatzis A, Sisodiya SM, Sander JW. The somatic comorbidity of epilepsy: A weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia* 2012;53:1282-93.
18. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 2016;15:106-15.
19. Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, et al. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia* 2004;45:1613-22.
20. Téllez-Zenteno JF, Matijevic S, Wiebe S. Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada. *Epilepsia* 2005;46:1955-62.
21. Elliott JO, Lu B, Shneker B, et al. Comorbidity, health screening, and quality of life among persons with a history of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;14:125-9.
22. Elliott JO, Lu B, Moore JL, McAuley JW, Long L. Exercise, diet, health behaviors, and risk factors among persons with epilepsy based on the California Health Interview Survey, 2005. *Epilepsy Behav* 2008;13:307-315.
23. Elliott JO, Jacobson MP, Haneef Z. Cardiovascular risk factors and

homocysteine in epilepsy. *Epilepsy Res* 2007;76:113-23.

24. Hamed S a, Hamed E a, Hamdy R, et al. Vascular risk factors and oxidative stress as independent predictors of asymptomatic atherosclerosis in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2007;74:183-92.
25. Svalheim S, Luef G, Rauchenzauner M, et al. Cardiovascular risk factors in epilepsy patients taking levetiracetam , carbamazepine or lamotrigine. *Acta Neurol Scand Suppl*2010;122:30-3.
26. Calandre EP, Sinués Porta B, García de la Calzada D. The effect of chronic phenytoin treatment on serum lipid profile in adult epileptic patients. *Epilepsia* 1992;33:154-7.
27. Mintzer S, Skidmore CT, Abidin CJ, Morales MC, Chervoneva I, Capuzzi DM, et al. Effects of antiepileptic drugs on lipids, homocysteine, and C-reactive protein. *Ann Neurol* 2009;65:448-56.
28. Vyas M V, Davidson BA, Escalaya L, et al. Antiepileptic drug use for treatment of epilepsy and dyslipidemia: Systematic review. *Epilepsy Res* 2015;113:44-67.
29. Nakken KO, Kornstad S. Do Males 30-50 Years of Age with Chronic Epilepsy and on Long-Term Anticonvulsant Medication Have Lower-Than-Expected Risk of Developing Coronary Heart Disease? *Epilepsia* 1998;39:326-30.
30. Novy J, Castelao E, Preisig M, et al. Psychiatric co-morbidities and cardiovascular risk factors in people with lifetime history of epilepsy of an urban community. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114:26-30.
31. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB. Heart disease mortality and morbidity in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1984;25:699-704.
32. Mintzer S, Maio V, Foley K. Use of antiepileptic drugs and lipid-lowering agents in the United States. *Epilepsy Behav* 2014;34:105-8.
33. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2014;131:e29-322.

34. Murray CJL, Barber RM, Foreman KJ, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet* 2015; pii: S0140-6736(15)61340-X. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61340-X.
35. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe — epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;36:2696-70.
36. www.ine.es, accés gener 2017.
37. O'Donnell CJ, Elosua R. Cardiovascular Risk Factors. Insights From Framingham Heart Study. *Rev Española Cardiol* 2008;61:299-310.
38. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological Disease: The Approaches to Heart Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health* 1951;41:279-81.
39. Stamler J, Garside DB, Dyer AR. Relationship of Baseline Serum Cholesterol Levels in 3 Large Cohorts of Younger Men and All-Cause Mortality and to Longevity. *JAMA* 2000;284:311-8.
40. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
41. Gofman JW, Young W, Tandy R. Ischemic heart disease, atherosclerosis, and longevity. *Circulation* 1966;34:679-97.
42. Toth PP, Barter PJ, Rosenson RS, et al. High-density lipoproteins: A consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 2013;7:484-525.
43. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Hovingh GK, et al. Levels and changes of HDL cholesterol and apolipoprotein A-I in relation to risk of cardiovascular events among statin-treated patients: a meta-analysis. *Circulation* 2013;128:1504-12.
44. Grau M, Subirana I, Elosua R, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995 – 2000 – 2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:653-9.

45. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:385-94.
46. Dégano IR, Elosua R, Kaski JC, Fernández-Bergés DJ, Grau M, Marrugat J. Estabilidad de la placa aterosclerótica y la paradoja del sur de Europa. *Rev Esp Cardiol* 2013;66:56-62.
47. Ferrières J. The French paradox: lessons for other countries. *Heart* 2004;90:107-11.
48. Perk J, de Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Atherosclerosis* 2012;223:1-68.
49. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S49-73.
50. Lipid Modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. National Clinical Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK);2014.
51. Folsom AR. Classical and Novel Biomarkers for Cardiovascular Risk Prediction in the United States. *J Epidemiol* 2013;23:158-62.
52. Marrugat J, Agostino RD, Sullivan L, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:634-8.
53. Marrugat J, Subirana I, Ramos R, et al. Derivation and validation of a set of 10-year cardiovascular risk predictive functions in Spain: The FRESCO Study. *Prev Med* 2014; 61:66-74.
54. Brotons C, Moral I, Soriano N et al. Impact of using different SCORE tables for estimating cardiovascular risk. *Rev Esp Cardiol* 2014;67:94-100.

55. Baena-Díez JM, Félix FJ, Grau M, et al. Risk Factor Treatment and Control in Relation to Coronary Disease Risk in the Spanish Population of the DARIOS Study. *Rev Española Cardiol* 2011;64:766-73.
56. Liew SM, Doust J, Glasziou P. Cardiovascular risk scores do not account for the effect of treatment: a review. *Heart* 2011;97:689-97.
57. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *JAMA* 2016;316:1997-2007.
58. Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, C et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013;29:151-67.
59. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;253:281-344.
60. Greenland P, RO B. Interpretation and use of another statin guideline. *JAMA* 2016;316:1977-9.
61. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, et al. Cardiovascular risk factors in Spain in the first decade of the 21st Century, a pooled analysis with individual data from 11 population-based studies: the DARIOS study. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:295-304.
62. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-2.
63. Backer G De, Ambrosioni E, Borch-johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Atherosclerosis* 2003;171:145-55.

64. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*2010;51:1069-77.
65. Karikas GA, Schulpis KH, Bartzeliotou A, et al. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins, selected trace elements and minerals in the serum of children on valproic acid monotherapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98:599-603.
66. Kim JY, Lee HW. Metabolic and hormonal disturbances in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia* 2007;48:1366-70.
67. Tomoum HY, Awadallah MM, Fouad DA, Ali AH. Lipid profile, apolipoproteins A and B in children with epilepsy. *J Child Neurol* 2008;23:1275-81.
68. Ozdemir O, Yakut A, Dinleyici EC, Aydogdu SD, Yarar C, Colak O. Serum asymmetric dimethylarginine (ADMA), homocysteine, vitamin B(12), folate levels, and lipid profiles in epileptic children treated with valproic acid. *Eur J Pediatr* 2011;170:873-7.
69. Vaisrub S. Diphenylhydantoin and early diabetes. *JAMA*1973 ;226:191.
70. Díaz RA, Sancho J, Serratosa J. Antiepileptic drug interactions. *Neurologist*2008;14:S55-65.
71. Rakitin A, Eglit T, Köks S, et al. Comparison of the metabolic syndrome risk in valproate-treated patients with epilepsy and the general population in Estonia. *PLoS One* 2014;31;9:e103856.
72. Rakitin A, Köks S, Haldre S. Metabolic syndrome and anticonvulsants: A comparative study of valproic acid and carbamazepine. *Seizure* 2016;38:11-6.
73. Barcelona Department of Statistics. Last updated, October 2016. Accessed in January 2017, <http://www.bcn.cat/estadistica/catala/index.htm>
74. De Schutter A, Lavie CJ, Milani RV. The impact of obesity on risk factors and prevalence and prognosis of coronary heart disease-the obesity paradox. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56:401-8. doi: 10.1016/j.pcad.2013.08.003

75. Tannhauser M, Tannhauser SL, Barros HM, Barros EJ. Carbamazepine-induced hyperglycemia in hyponatremic rats. *Pharmacology* 1982;24:123-5.
76. Pylvanen V, Pakarinen A, Knip M, et al. Insulin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 64-648.
77. Rakitin A, Koks S, Haldre S. Valproate modulates glucose metabolism in patients with epilepsy after first exposure. *Epilepsia* 2015; 56: e172-e175.
78. Guo J, Guo J, Li J, et al. Statin treatment reduces the risk of poststroke seizures. *Neurology* 2015; 85:701-707.
79. Etminan M, Samii A, Brophy JM. Statin use and risk of epilepsy: a nested case control study. *Neurology* 2010;75:1496-1500.
80. Siniscalchi A, Mintzer S. Statins for poststroke seizures: the first antiepileptogenic agent? *Neurology* 2015; 85:661-662.
81. Siniscalchi A, Mancuso F, Gallelli L, et al. Increase in plasma homocysteine levels induced by drug treatments in neurologic patients. *Pharmacol Res* 2005;52:367-375.
82. White P, Royston AW. Multiple imputation by chained equations: issues and guidance for practice. *Stat Med* 2011;30:377-399.
83. Morgan DJ, Dhruva SS, Wright SM, Korenstein D. 2016 Update on Medical Overuse: A Systematic Review. *JAMA Intern Med* 2016;176:1687-1692.

11 ANNEXOS

1.17 ANNEX A: Abreviacions

ILAE Lliga Internacional contra l'Epilèpsia

FAE Fàrmac antiepilèptic

CYP Citocrom P450

FAE-IE Fàrmac antiepilèptic inductor enzimàtic

AED Antiepileptic drug

EIAED enzyme inducer antiepileptic drug

PWE people with epilepsy

PHT fenitoïna/phenytoin

PB fenobarbital/phenobarbital

CBZ carbamazepina/carbamazepine

VPA acid valproic/valproic acid

LEV levetiracetam

CRF cardiovascular risk factor

FRCV factor de risc cardiovascular

CV cardiovascular

DM diabetis mellitus

HTA hipertensió arterial

DLP dislipèmia

cLDL colesterol de les lipoproteïnes de baixa densitat

cHDL colesterol de les lipoproteïnes d'alta densitat

GPC guia de pràctica clínica

ACC/AHA American College of Cardiology/American Heart Association

PAS pressió arterial sistòlica

PAD pressió arterial diastòlica

PR raó de prevalença

PRc raó de prevalença crua

PRa raó de prevalença ajustada

1.18 ANNEX B: Abstract Preventing Overdiagnosis Conference 2016

0184 - Dyslipidemia, statin use and lipid profile in epilepsy patients and general population: EPIVASMAR-REGICOR comparative study Rosa Maria Vivanco-Hidalgo, Antia Moreira, Laura Díez, Alejandra Gómez, Maria Grau, Roberto Elosua, Jaume Roquer. Barcelona, 22 september 2016

Objective: The recently published American College of Cardiology and American Heart Association guidelines for the treatment of dyslipidemia expand the indications for statin therapy to prevent cardiovascular disease and have raised some controversy about appropriate identification of at-risk patients. Nonetheless, all current guidelines highlight the importance of excluding secondary dyslipidemia during patient assessment. It has been described that patients with epilepsy (PWE) can present an altered lipid profile, considered as a side effect of antiepileptic drug (AED) treatment (a secondary dyslipidemia). There is a lack of information about the dyslipidemia diagnosis prevalence and the use of statins in this population. The aim of the present study was to describe serum lipid profile, dyslipidemia prevalence, and statin use in patients with epilepsy (PWE), compared to general population, and to analyze possible associations between any observed differences in dyslipidemia prevalence and statin treatment and use of any antiepileptic drug (AED).

Methods: We included 815 PWE from Hospital del Mar outpatient clinic and a random sample of 5,336 general population participants from the REGICOR study. Dyslipidemia prevalence, cholesterol concentrations (total, LDL- and HDL-c) and statin use were compared between the two cohorts. In a stratified analysis of PWE receiving AED monotherapy, we analyzed the association between lipid characteristics and

enzyme-inducing AEDs (EIAEDs), valproic acid (VPA), and levetiracetam (LEV). A sensitivity analysis excluded PWE also taking statins.

Results: After adjusting for age and sex, PWE showed lower levels of total and LDL-c (125 mg/dl vs 138 mg/dl, $p < 0.01$) and higher levels of HDL-c (46.6 mg/dl vs 42.1 mg/dl, $p < 0.01$), compared to general population. PWE also had a higher prevalence of dyslipidemia (40.2% vs 34.6%, $p < 0.01$) and a higher proportion were treated with statins (19% vs 12%, $p < 0.01$). PWE receiving only EIAEDs had the highest prevalence of dyslipidemia (44.5%); those taking VPA or LEV showed lower total cholesterol levels, EIAEDs were associated with higher HDL-c, and VPA with lower LDLc, compared to general population ($p < 0.01$). The EIAED group received significantly more statins ($p < 0.05$). **Conclusion:** PWE have higher prevalence of dyslipidemia and statin treatment than general population. They also have a better lipid profile, which could be explained by the higher proportion of lipid-lowering treatment, compared to general population. We can not rule out an excess treatment with statins in PWE taking EIAEDs or VPA related to secondary dyslipidemia diagnosis.

1.19 ANNEX C: Formulari EPIVASMAR

EPIVASMAR

Estudi de Comorbiditat Cardiovascular en pacients amb epilèpsia de l'Hospital del Mar

Z 5 6 0 0 2 _____ 0 9 0 0 0
ESTUDI CENTRE PARTICIPANT TIPUS SEGUIMENT

Inicials: _____ Sexe: Home Data de naixement: _____ / _____ / _____
 Dona dia mes any

Data d'inclusió a l'estudi: _____ / _____ / _____
dia mes any

Data del diagnòstic d'epilèpsia: _____ / _____ / _____ Data actual: _____ / _____ / _____
dia mes any dia mes any

Tipus d'epilèpsia: Focal
 Generalitzada

Etiologia: Genètica

Causa desconeguda

Estructural/metabòlica, especificar:

(en el cas de més d'una causa estructural/metabòlica marcar la principal)

Vascular (infart, hemorràgia, trombosi venosa)

Vascular_2 (MAV, fistula)

Cavernoma

Esclerosi hipocampal

Malformacions del desenvolupament cortical

Síndromes neurocutanis

Tumor primari SNC (astrocitoma grau II, meningioma no maligne, DNET, ganglioglioma)

Tumor primari SNC maligne o metastàtic

Demència

Postraumàtica

Postinfecciosa

Altres _____

Especificar fàrmacs:

(es pot marcar més d'un fàrmac)

	Anys de tract.:	Any d'inici:		Anys de tract.:	Any d'inici:
<input type="checkbox"/> Fenitoïna	____	____	<input type="checkbox"/> Levetiracetam	____	____
<input type="checkbox"/> Fenobarbital	____	____	<input type="checkbox"/> Gabapentina	____	____
<input type="checkbox"/> Primidona	____	____	<input type="checkbox"/> Pregabalina	____	____
<input type="checkbox"/> Carbamazepina	____	____	<input type="checkbox"/> Clonazepam	____	____
<input type="checkbox"/> Oxcarbazepina	____	____	<input type="checkbox"/> Rufinamida	____	____
<input type="checkbox"/> Eslicarbazepina	____	____	<input type="checkbox"/> Lacosamida	____	____
<input type="checkbox"/> Lamotrigina	____	____	<input type="checkbox"/> Clonazepam	____	____
<input type="checkbox"/> Zonisamida	____	____	<input type="checkbox"/> Valproic	____	____
<input type="checkbox"/> Topiramet	____	____			

2181094982

Farmacorresistència: Sí No

Cirurgia epilèpsia: Sí No

MESURES DE FACTORS DE RISC

HTA:

Data diagnòstic HTA: / /
dia mes any

A la inclusió: Sí
 No
 Dades insuficients

Tractament: Sí Estil de vida No Dades insuf.

Valors: PAS: mmHg PAD: mmHg

Actual: Sí
 No
 Dades insuficients

Tractament: Sí Estil de vida No Dades insuf.

Valors: PAS: mmHg PAD: mmHg

DISLIPÈMIA:

Data diagnòstic dislipèmia: / /
dia mes any

A la inclusió: Sí
 No
 Dades insuficients

Tractament: Sí Estil de vida No Dades insuf.

Valors: Colesterol total: mg/dL

HDL: mg/dL

LDL: mg/dL

Triglicèrids: mg/dL

Actual: Sí
 No
 Dades insuficients

Tractament: Sí Estil de vida No Dades insuf.

Valors: Colesterol total: mg/dL

HDL: mg/dL

LDL: mg/dL

Triglicèrids: mg/dL

DIABETIS:

Data DM: / /
dia mes any

A la inclusió: Sí
 No

Tractament: Sí Estil de vida No Dades insuf.

Actual: Sí
 No
 Dades insuficients

Tractament: Sí Estil de vida No Dades insuf.

Valors: Glicèmia en dejú: mg/dL

TABAQUISME: Sí, quantitat que fuma al dia:
 Exfumador < 1 any
 Exfumador > 1 any
 No
 Dades insuficients

cigarretes/dia puros/dia pipes/dia 88=No procedeix
99=Dades insuficients

INR:

A la inclusió:

Actual:

TRACTAMENT ANTIAGREGANT:

A la inclusió: Sí
 No
 Dades insuficients

Actual: Sí
 No
 Dades insuficients

FIBRILACIÓ AURICULAR:

Data diagnòstic F.A.: / /
dia mes any

A la inclusió: Sí
 No
 Dades insuficients

Tractament: AAS Anticoagulant Dades insuf.

Actual: Sí
 No
 Dades insuficients

Tractament: AAS Anticoagulant Dades insuf.

4928094983

ESDEVENIMENTS

Angina: Sí No Dades insuficients

Data angina: / /
dia mes any

IAM: Sí No Dades insuficients

Data IAM: / /
dia mes any

AIT: Sí No Dades insuficients

Data AIT: / /
dia mes any

Ictus isquèmic: Sí No Dades insuficients

Data ictus isquèmic: / /
dia mes any

Ictus hemorràgic: Sí No Dades insuficients

Data ictus hemorràgic: / /
dia mes any

Arteriopatia perifèrica: Sí No Dades insuficients

Data arteriopatia perifèrica: / /
dia mes any

Exitus: Sí No Dades insuficients

Data exitus: / /
dia mes any

Causa principal de mort:

1.20 ANNEX **Total (N=1.045)** **Genetic (N=123)** **Structural (N=519)** **Unknown (N=403)** **p-value**

D:

Prescrip

ció de

FAE per

etiologia

de la

cohort

correspo

nent al

primer

article

	Total (N=1.045)	Genetic (N=123)	Structural (N=519)	Unknown (N=403)	p-value
Inducer AEDs	445 (42,58)	40 (32,52)	212 (40,85)	193 (47,89)	0,006
N (%)					
CBZ, N (%)	213 (20,38)	2 (1,63)	108 (20,81)	103(25,56)	< 0,001
PHT, N (%)	177 (16,94)	24 (19,51)	86 (16,57)	67 (16,63)	0,698
PB, N (%)	146 (13,97)	25 (20,33)	58 (11,18)	63 (15,63)	0,015
Primidone, N (%)	8 (0,77)	1 (0,81)	2 (0,39)	5 (1,24)	0,335
CLN, N (%)	52 (4,98)	9 (7,32)	23 (4,43)	20 (4,96)	0,417
CBM, N (%)	41 (3,95)	1 (4,8)	27 (5,20)	13 (3,23)	0,052
OXC, N (%)	52 (4,98)	1 (0,81)	20 (3,85)	31 (7,69)	0,002
ESL, N (%)	17 (1,63)	0	12 (2,31)	5 (1,24)	0,140
GBP, N (%)	28 (2,68)	3 (2,44)	12 (2,31)	13 (3,23)	0,685
LCM, N (%)	28 (2,68)	0	20 (3,25)	8 (1,99)	0,032
LEV, N (%)	263 (25,17)	10 (8,13)	173 (33,33)	80 (19,85)	<0,001
LTG, N (%)	104 (9,95)	9 (7,32)	57 (10,98)	38 (9,43)	0,470
PGB, N (%)	6 (0,57)	0	5 (0,96)	1 (0,25)	0,242
RFM, N (%)	3 (0,29)	0	1 (0,19)	2 (0,50)	0,568
TGB, N (%)	3 (0,29)	0	2 (0,39)	1 (0,25)	0,759
TPM, N (%)	50 (4,78)	3 (2,44)	22 (4,24)	25 (6,20)	0,165

VGB, N (%)	5 (0,48)	0	3 (0,58)	2 (0,50)	0,704
VPA, N (%)	290 (27,75)	65 (52,85)	120 (23,12)	105 (26,05)	<0,001
ZNS, N (%)	13 (1,24)	0	8 (1,54)	5 (1,24)	0,382

1.21 ANNEX E: Articles

ARTICLE 1

ARTICLE 2