



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>

TESIS DOCTORAL

MONITORIZACIÓN PROLONGADA VIDEO-EEG
DE PACIENTES REMITIDOS POR EPILEPSIA
REFRACTARIA EN UNA UNIDAD DE EPILEPSIA
DE UN HOSPITAL TERCIARIO:

EFFECTIVIDAD CLÍNICA, EVALUACIÓN
ECONÓMICA E IMPACTO PRESUPUESTARIO

JUAN LUIS BECERRA CUÑAT

2020

TESIS DOCTORAL

MONITORIZACIÓ PROLONGADA VIDEO-EEG
DE PACIENTES REMITIDOS POR EPILEPSIA
REFRACTARIA EN UNA UNIDAD DE EPILEPSIA
DE UN HOSPITAL TERCIARIO:
EFECTIVIDAD CLÍNICA, EVALUACIÓ
ECONÓMICA E IMPACTO PRESUPUESTARIO



Tesis presentada para optar al grado de Doctor

Doctorando:

Juan Luis Becerra Cuñat

Directores:

Dr. Antoni Dávalos Errando

Dr. Borja García-Lorenzo

Dr. Rodrigo Rocamora Zúñiga

Tutor:

Dr. Antoni Dávalos Errando

UAB

Universitat Autònoma
de Barcelona



Germans Trias i Pujol
Hospital

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina

BARCELONA 2020

Agradecer es un recurso esencial que nos conecta con las personas que son red para nosotros, nos vertebra, nos humaniza y nos trasciende.

Este estudio de investigación se construye con la experiencia asistencial de más de 10 años de la implantación de una unidad de monitorización prolongada video-EEG en una unidad de epilepsia de un hospital terciario.

Este proyecto “multidisciplinario” es un paradigma de colaboración con un objetivo común, mejorar la asistencia y el estado de salud de los pacientes remitidos por epilepsia refractaria. La participación de médicos, enfermeras, técnicos y pacientes ha sido esencial en los resultados obtenidos.

A finales del 2007 realizamos el primer ingreso en el marco de un estudio quirúrgico. Víctor de 45 años con epilepsia focal farmacorresistente de larga evolución vivía devastado por sus crisis, tras la revisión de la monitorización prolongada se presentó en sesión multidisciplinaria donde se acordó el tratamiento quirúrgico. Le comunicamos los resultados y nos dio su consentimiento para la intervención. Ahora Víctor tiene 58 años no presenta crisis y aunque está feliz a veces se cuestiona que hubiera pasado si el procedimiento diagnóstico y el tratamiento quirúrgico se hubiera realizado 10 años antes.

Me gustaría agradecer a todos nuestros pacientes sus experiencias, esencia de nuestro conocimiento y también sus reflexiones, materia crítica para mejorar las estrategias diagnósticas y terapéuticas con un fin, llevar a los pacientes con epilepsia “fuera de las sombras”.

Me siento una persona muy afortunada y en este largo viaje que ha supuesto esta tesis he estado acompañado por personas que han sido referentes positivos para llegar a buen puerto.

Gracias al Dr. Antoni Dávalos. Por ser un ejemplo de liderazgo y de método científico. Cuando llegaste al Hospital yo había acabado mi residencia. Confiaste en un adjunto joven de la “cantera” para, junto a otras personas, desarrollar la unidad de epilepsia e implementar un programa de referencia para el tratamiento de pacientes con

I AGRADecIMIENTOS

epilepsia refractaria. En este viaje has sido un capitán excepcional por tu motivación y tus sabios consejos. Me has acompañado como tutor y como director de esta tesis pintando de rigor el texto y dándole el estilo “Dávalos”, sello de calidad que todos admiramos.

Gracias al Dr. Borja García-Lorenzo por ofrecerme lo que nos define, tu infinita disponibilidad y tus conocimientos. Has sido el profesor de economía de la salud que todo alumno querría tener. Me has descubierto el mundo de evaluación de las tecnologías sanitarias y su lenguaje en el acompañamiento de las múltiples sesiones conjuntas que han construido esta tesis. Tu dirección en esta tesis es el ejemplo del enriquecimiento entre el “clínico” y el “economista de la salud” que fructifica en un trabajo de investigación multidimensional robusto y escalable.

Gracias al Dr. Rodrigo Rocamora por tu amistad y por ser referente positivo de compromiso en la atención del paciente con epilepsia refractaria. Te admiro muchísimo en el ámbito profesional y valoro tu gran sensibilidad docente, has creado “escuela”. Tus enseñanzas han sido esenciales y nuestra colaboración asistencial ha supuesto un ejemplo de organización territorial con un gran impacto en la atención de nuestros pacientes. Tu dirección en esta tesis ha sido como la de un acompañante “espiritual” que ilumina desde la reflexión y el testimonio.

Gracias a la Dra. Montserrat Codina por su generosidad y por ser la piedra angular de esta “Unidad”. Gracias a la Dra. Mar Carreño y al Dr. Antonio Donaire por acogerme amablemente y enseñarme la “vida” de una Unidad de Epilepsia de un Hospital de referencia. Esta experiencia profesional fue fundamental para la creación y organización de la Unidad de Epilepsia de nuestro centro.

Gracias a mi equipo de la unidad de epilepsia. Gracias Laia por tu accesibilidad, tu compromiso y tus conocimientos estadísticos que han sido esenciales en la elaboración de esta tesis. Gracias Marta por tu ayuda siempre que la he necesitado y por aportar tu calidad profesional en este proyecto. Gracias Cynthia por tu disponibilidad para resolver dudas metodológicas. Gracias Jordi per la teva confiança i dedicació, tots fem equip.

Gracias a Sandra Fumanal por ser “levadura en la masa” y gestionar de forma maravillosa el ingreso de nuestros pacientes en la Unidad. Gracias por las innumerables consultas telefónicas y el tiempo eterno implementado la base que constituye esta tesis.

Gracias a todos los residentes que han pasado por la unidad y que habéis compartido vuestra ilusión y vuestro tiempo con nosotros. En especial me gustaría agradecer a Ana Clara Ricciardi y a Luis Prats su colaboración y entusiasmo en la implementación de registros, imprescindibles para todo estudio científico.

Gracias a todos los compañeros del servicio de neurología por su apoyo, en especial a la Dra. Mónica Millán por su sensibilidad y comprensión en estos últimos e intensos meses y al Dr. Jaume Coll por su amistad y por ser mi “tutor eterno”.

Gracias a mis amigos del grupo de revisión de vida por compartir lo que somos y construir lo que es esencial pero invisible.

Gracias a mi familia, espacio de oasis y sentido de mi vida.

Gracias a mis Padres por su testimonio y dedicación. Siempre estáis y siempre estaréis con nosotros. Papa ahora te puedo decir después de tu amorosa insistencia cada dos o tres días en los últimos años que dentro de poco podré presentar la tesis. Gracias a Alejandro, Elena, Sonia, Marc, Miguel Ángel y Rosa por vuestros ánimos en diferentes momentos difíciles y porque lo que nos hace realmente especiales es superar las adversidades con ese ánimo y buen humor, juntos.

Gracias a ti, Raquel por ser mi compañera de mi vida, por comprenderme desde la diferencia, por compartir “mis causas”, por ocupar espacios en mi ausencia, por tu apoyo incondicional y por renovar cada día el combustible de nuestra relación. Gracias Rubén por tu curiosidad y pasión. Es maravilloso escuchar y compartir lo que te ilusiona en la vida. Gracias Mar por tu bondad y generosidad, valores que iluminan mi alma. Para mi, sois seres de luz que coloreáis de amor nuestra vida.

- A** **AVAC:** Años de vida ajustados por calidad
- C** **CATsalut:** Servei Català de la salut
CE: Crisis epilépticas
CI: Coeficiente intelectual
CPNE: Crisis psicógenas no epilépticas
CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud
- D** **De:** Desviación estándar
DP: Distribución de probabilidad
- E** **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado
ES: Error estándar
- F** **FAES:** Fármacos anti crisis epilépticas
FDA: Food and Drug administration
FPNE: Fenómenos paroxísticos no epilépticos
- H** **h:** Habitantes
HGTiP: Hospital Germans Trias i Pujol
- I** **IC:** Intervalo de confianza al 95%
ICS: Institut Català de la salut
ILAE: Liga internacional contra la epilepsia
IP: Impacto presupuestario
- L** **LC:** Libre de cualquier tipo de crisis
LCE: Libre de crisis epilépticas
LCPNE: Libre de crisis psicógenas no epilépticas
- M** **M:** Media
m: Mes
Mdn: Mediana
MPVEEG: Monitorización prolongada Vídeo-EEG
- N** **MS:** Ministerio de Salud
n.a.: No aplica
NCR: Neurocirugía
NPS: Neuropsicología
NRL: Neurología
- O** **OR:** Odds ratio
- P** **PC:** Persistencia de cualquier crisis
PCE: Persistencia crisis epilépticas
PCPNE: Persistencia crisis psicógenas no epilépticas
PSQ: Psiquiatría
- R** **RADIOL:** Radiología
RCEI: Ratio de coste efectividad incremental
RI: Rango intercuartil
RRR: Reducción de riesgo relativo.
- S** **SEN:** Sociedad Española de Neurología
SISCOM: Substracción de SPECT ictal e interictal coregistrado con RMN
SPECT: Tomografía por emisión de foton único
SUDEP: Muerte súbita relacionada con la epilepsia
- T** **TF:** Tratamiento farmacológico
THB: Thai Baht es la moneda tailandesa
- U** **Umbral CE:** Umbral coste-efectividad
UME: Unidad multidisciplinar de epilepsia
- V** **VEEG:** Vídeo-electroencefalograma
VNS: Estimulador del nervio vago
- Z** **ZE:** Zona epiléptogena

RESUMEN	11
ABSTRACT	15
1. INTRODUCCIÓN	19
1.1. <i>GENERALIDADES</i>	21
1.1.1. Historia de la Epilepsia	21
1.1.2. Definición operativa de crisis epiléptica y de epilepsia	23
1.1.3. Clasificación actual de crisis, tipo y etiología de la epilepsia	24
1.1.4. Epidemiología de la epilepsia	31
1.1.5. Morbilidad del paciente con epilepsia	33
1.1.6. Comorbilidad psiquiátrica en epilepsia y crisis psicógenas no epilépticas	34
1.1.7. Mortalidad del paciente con epilepsia	35
1.2. <i>EPILEPSIA REFRACTARIA</i>	36
1.2.1. Efecto del tiempo de evolución en la Epilepsia refractaria	38
1.3. <i>ASPECTOS GENERALES DE LA SELECCIÓN DEL CANDIDATO QUIRÚRGICO</i>	38
1.4. <i>DESCRIPCIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LA MPVEEG</i>	40
1.4.1. Duración	41
1.4.2. Indicaciones	41
1.4.3. Limitaciones	43
1.4.4. Seguridad	43
1.4.5. Efectividad	45
1.4.6. Coste-efectividad	45
1.5. <i>CIRUGIA DE LA EPILEPSIA</i>	46
1.6. <i>COSTE SOCIOECONÓMICO DE LOS PACIENTES CON EPILEPSIA</i>	51
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	55
3. HIPÓTESIS	59
4. OBJETIVOS	63
5. MATERIAL Y MÉTODOS	67
5.1. <i>DISEÑO DEL ESTUDIO</i>	69
5.2. <i>SUJETOS DE ESTUDIO</i>	71
5.3. <i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</i>	71
5.4. <i>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</i>	71
5.5. <i>ORGANIGRAMA Y CRONOGRAMA DE LA MPVEEG Y ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS RELACIONADAS</i>	72
5.6. <i>VARIABLES DEL ESTUDIO ANTES-DESPUÉS DE EFECTIVIDAD CLÍNICA</i>	76
5.7. <i>METODOLOGIA OBJETIVO 1</i>	77
5.7.1. Complicaciones médicas y factores asociados durante la MPVEEG	77
5.8. <i>METODOLOGIA DEL OBJETIVO 2</i>	78
5.8.1. Efectividad de la MPVEEG en el diagnóstico de certeza, precisión terapéutica y en la evolución clínica	78
5.8.2. Relación del tiempo desde el inicio clínico hasta la MPVEEG y la evolución al año	80
5.9. <i>METODOLOGIA DEL OBJETIVO 3</i>	81
5.9.1. Análisis coste-efectividad de la MPVEEG frente al tratamiento farmacológico	81
5.10. <i>METODOLOGÍA DEL OBJETIVO 4</i>	95
5.10.1. Análisis de impacto presupuestario	95
6. RESULTADOS	99
6.1. <i>CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA BASAL</i>	101
6.2. <i>RESULTADOS DEL OBJETIVO 1</i>	103
6.2.1. Complicaciones médicas y factores asociados durante la MPVEEG	103
6.3. <i>RESULTADOS DEL OBJETIVO 2</i>	106
6.3.1. Efectividad de la MPVEEG en el diagnóstico de certeza, precisión terapéutica y en la evolución clínica	106
6.4. <i>RESULTADOS OBJETIVO SECUNDARIO</i>	113
6.4.1. Relación del tiempo desde el inicio clínico hasta la MPVEEG y la evolución al año	113
6.5. <i>RESULTADOS DEL OBJETIVO 3</i>	115
6.5.1. Análisis del coste-efectividad de la MPVEEG frente al tratamiento farmacológico	115
6.6. <i>RESULTADOS OBJETIVO 4</i>	121
6.6.1. Análisis de impacto presupuestario	121

7. DISCUSIÓN	125
7.1. <i>COMENTARIO GENERAL</i>	127
7.2. <i>¿PODEMOS MEJORAR LA SEGURIDAD DE LOS PACIENTES EN EL CURSO DE LA MPVEEG?</i>	128
7.3. <i>MPVEEG PARA LA PRECISIÓN DIAGNÓSTICA Y LA MEJORÍA CLÍNICA A LARGO PLAZO</i>	131
7.4. <i>EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LA MPVEEG</i>	138
7.5. <i>IMPACTO PRESUPUESTARIO ESTIMADO DEL USO DE LA MPVEEG EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD</i>	143
7.6. <i>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</i>	143
8. CONCLUSIONES	147
9. APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	151
9.1. <i>APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS</i>	153
9.2. <i>LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS</i>	154
10. BIBLIOGRAFÍA	157
11. ANEXOS	173
<i>ANEXO 1A: ORDENACIÓN TERCARISMO EN EPILEPSIA CATSALUT</i>	175
<i>ANEXO 1B: ORDENACION TERRITORIAL CIRUGIA DE EPILEPSIA</i>	183
<i>ANEXO 2: CUESTIONARIO QOLIE-10 (QUALITY OF LIFE IN EPILEPSY INVENTORY-10)</i>	186

RESUMEN:

Introducción:

La monitorización prolongada video-EEG (MPVEEG) es la prueba de certeza en el diagnóstico de epilepsia, y permite la optimización del tratamiento médico y la selección del candidato quirúrgico. La Comisión Europea recomienda al menos un centro especializado con MPVEEG y programa quirúrgico por cada 3.000 pacientes con epilepsia refractaria. En España en 2019 existe un ratio de un centro acreditado por el sistema nacional de salud (SNS) por cada 10.600 pacientes con epilepsia refractaria. Hay diferentes publicaciones sobre la MPVEEG y su efectividad clínica, pero en cambio es escaso el conocimiento sobre la eficiencia y la viabilidad económica del uso de la MPVEEG en Europa.

Objetivos:

Este estudio pretende analizar el uso de la MPVEEG frente a continuar con tratamiento farmacológico con FAES (Fármacos anticrisis epilépticas) en pacientes remitidos por epilepsia refractaria, abordando el análisis del uso de la MPVEEG en términos de seguridad, efectividad clínica, eficiencia y viabilidad económica en España.

Material y Métodos:

Se recogió información de una cohorte prospectiva de pacientes remitidos por epilepsia refractaria para MPVEEG en la unidad de epilepsia del Hospital Germans Trías i Pujol (HGTiP) entre el mes de noviembre del 2007 y el mes de mayo del 2017. El diseño del estudio fue un antes-después con un solo grupo y se realizó la comparación de las variables respuesta antes y un año tras la MPVEEG.

Seguridad: Se determinaron las complicaciones médicas durante el ingreso y se realizó un análisis de las variables clínicas asociadas. *Efectividad clínica:* Se compararon los pacientes según el diagnóstico de certeza tras la MPVEEG, se evaluaron los factores clínicos asociados al cambio del diagnóstico y su efecto en la evolución

clínica al año y se estudió la relación del tiempo desde el inicio clínico hasta la realización de la MPVEEG con el pronóstico. *Evaluación económica:* Se realizó un estudio económico que comparó la opción MPVEEG (grupo tras el estudio) vs no MPVEEG (grupo antes de la intervención exclusivamente con tratamiento médico). Se implementó un análisis de coste-efectividad mediante un árbol de decisión junto con un modelo de Markov, que simula los costes y los resultados de salud de una cohorte de 1000 pacientes tratados según las diferentes alternativas para un horizonte temporal que abarca la vida del paciente, en ciclos anuales, desde la perspectiva del Servicio Nacional de Salud (SNS) en España. Se utilizó como medida de efectividad los años de vida ajustados por calidad (AVAC). Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad extenso, incluyendo análisis de escenarios y probabilístico. *Impacto presupuestario:* Se realizó un análisis del impacto presupuestario del uso potencial de la MPVEEG en pacientes con epilepsia refractaria para un horizonte temporal de 6 años, comparado el escenario actual de seguir con tratamiento farmacológico y acceso restringido a la MPVEEG (29,4%) con un nuevo escenario que asume el uso de la MPVEEG y las estrategias diagnósticas y terapéuticas derivadas en la totalidad de pacientes con epilepsia refractaria.

Resultados:

Se incluyeron 278 pacientes con seguimiento a un año. *Seguridad:* La tasa de complicaciones médicas tras la MPVEEG fue del 7,2%. Se observa una mayor probabilidad de complicaciones en pacientes con un mayor número de crisis durante el ingreso (OR 1,04; 95% CI: 1,02–1,06, $p=0,002$), con cinco o más crisis con un área bajo la curva de 0,76 (sensibilidad de 0,75 y especificidad de 0,71), $p=0,04$ y con dos o más crisis generalizadas tónico-clónicas o crisis focales con evolución bilateral tónico-clónica con un área bajo la curva de 0,77 (sensibilidad de 0,83 y especificidad de 0,74), $p=0,02$. *Efectividad:* La información aportada por la MPVEEG condujo a un cambio diagnóstico en el 46,9% de los pacientes monitorizados y a un cambio terapéutico en el 59,4%. El grupo de cambio en el

diagnóstico presenta una mayor reducción de la frecuencia de crisis ($U=7663.5$, $z=-2.930$, $p=0,03$), una mayor reducción del número de FAES ($U=7603$, $z=-3.219$, $p=0,001$) y una mayor mejoría en la calidad de vida ($U=7682$, $z=-2,723$, $p=0,006$) al año frente al grupo donde no cambia el diagnóstico. *Eficiencia*: Los resultados mostraron que, los pacientes que se someten a la MPVEEG frente a los que continúan con el tratamiento farmacológico, presentan una estimación del coste medio incremental de 17.472 Euros por paciente y una efectividad incremental de casi 8 AVACs, generando una ratio de coste efectividad incremental (RCEI) de 2.175 Euros por AVAC, una cifra inferior al umbral coste efectividad (umbral CE) de 20.000€ por AVAC en España. Los análisis de sensibilidad de escenarios presentan resultados estables y ofrecen robustez al RCEI estimado, así mismo, la probabilidad de que la MPVEEG sea una tecnología sanitaria coste-efectiva frente al tratamiento farmacológico, de acuerdo con el umbral CE en España, es del 100%. *Impacto presupuestario*: El primer año se estimó en 841.933.705 Euros para el conjunto de pacientes con epilepsia refractaria en España. Este impacto se reduce drásticamente del primer al segundo año, pasando de 841.933.705 a 83.241.594 Euros, para disminuir posteriormente de forma leve.

Conclusiones

La MPVEEG es una tecnología sanitaria segura, efectiva y eficiente frente a continuar exclusivamente tratamiento con FAES y, por tanto, se recomienda su financiación e implantación por SNS. Queda en manos de los decisores valorar la viabilidad de abordar esta incorporación. En la actualidad no existe ningún estudio de estas características en el ámbito de la evaluación de tecnologías sanitarias en Europa y, por tanto, el presente estudio es pionero y su escalabilidad permite que sus resultados puedan ser considerados en economías similares a la española.

ABSTRACT:**Introduction:**

Long-term video-EEG monitoring (LTVEEG-m) is the test of certainty in the diagnosis of epilepsy which allows optimization of medical treatment and selection of the surgical candidate. The European Commission recommends at least one specialized center with LTVEEG-m and epilepsy surgery for every 3,000 patients with refractory epilepsy. In Spain in 2019 there was a ratio of one center accredited by the National Health System (NHS) every 10,600 patients with refractory epilepsy. There are different publications on MPVEEG about clinical effectiveness. However, little is known about the efficiency and feasibility of using of LTVEEG-m in Europe.

Objectives:

This study aims to analyze the use of LTVEEG-m versus continuing with anti-seizure drugs (ASD) in patients referred by refractory epilepsy. It also addresses the analysis of the use of LTVEEGM in terms of safety, clinical effectiveness, efficiency, and economic feasibility in Spain.

Material and Methods:

Between November 2007 and May 2017, information was collected from a prospective cohort of patients referred for refractory epilepsy for LTVEEG-m in the epilepsy unit of the Germans Trias i Pujol Hospital (HGTiP). The design was a before-after study with a single group and a comparison of the response variables before and one year after LTVEEG-m was performed. *Safety*: Medical complications during admission were determined and an analysis of associated clinical variables was performed. *Clinical effectiveness*: Patients were compared according to the certainty diagnosis after LTVEEG-m, the clinical factors associated with the change in diagnosis and their effect on the clinical evolution at one year were evaluated, and the relationship between the time from clinical onset to the performance of LTVEEG-m with the long-term impact was studied.

Economic evaluation: A full economic assessment of health outcomes and costs of LTV EEG-m vs no LTV EEG-m (treatment based exclusively on ASD) in Spain were conducted. The cost-effectiveness analysis was implemented using a decision tree together a Markov model, which simulates the costs and health outcomes of one cohort of 1000 patients treated under these alternatives for a lifetime horizon, using annual cycles. Quality Adjusted Years of Life (QALY) were used as an effective measure. An extensive sensitivity analysis was conducted, including scenario and probabilistic analysis. *Budgetary impact:* An analysis of the budgetary impact of the potential use of LTV EEG-m in patients with refractory epilepsy was carried out for a time horizon of six years. We compared the current scenario of continuing with ASD and having a restricted access to LTV EEG-m (29.4%) with a new scenario that assumes the use of LTV EEG-m, and the diagnostic and therapeutic strategies derived in all patients with refractory epilepsy.

Results:

278 patients were included, and one-year follow-up was performed. *Safety:* The rate of medical complications after LTV EEGM was 7.2%. A higher likelihood of complications was observed in patients with a higher number of seizures during admission (OR 1.04; 95% CI: 1.02–1.06, 0.002), with five or more seizures with an area under the curve of 0.76 (sensitivity of 0.75 and specificity of 0.71), $p=0.04$ and with two or more generalized tonic-clonic seizures or focal to bilateral tonic-clonic seizure with an area under the curve 0.77 (sensitivity of 0.83 and specificity of 0.74), $p=0.02$. *Effectiveness:* The information provided by LTV EEG-m led to a diagnostic change in 46.9% of monitored patients and a therapeutic change in 59.4%. The group with a change in diagnosis showed a further reduction in the seizure frequency (U-7663.5, $z=2.930$, 0.03), a further reduction in the number of ASD (U-7603, $z=3.219$, $p=0.001$) and a greater improvement in quality of life (U-7682, $z=2.723$, $p=0.006$) at one year compared to the group whose diagnosis did not change. *Efficiency:* The results showed that patients undergoing MPV EEG compared to those who continue with

ASD, present an estimate average incremental cost of 17,472 Euros per patient and an incremental effectiveness of almost 8 QALY, generating an incremental cost effectiveness ratio (ICER) of 2,175 Euros per QALY. This figure is lower than the cost effectiveness threshold (CE threshold) of 20,000 Euros per QALY in Spain. The sensitivity analysis of scenarios had stable results and offered robustness to the estimated ICER, as well as the probability that LTV EEG-m is a cost-effective health technology against drug treatment, according to the CE threshold in Spain, was 100%. *Budgetary impact:* The first year's budget was estimated at 841,933,705 Euros for all patients with refractory epilepsy in Spain. This impact is drastically reduced from the first to the second year, from 841,933,705 to 83,241,594 Euros, and it continues to be slightly reduced during the following years.

Conclusions:

MPV EEG is a safe, effective and efficient health technology compared to performing a treatment based exclusively on ASD. Therefore, its financing and implementation by NHS is recommended. It is up to the decision makers to assess the feasibility of addressing this incorporation. At present, there is no such study in the field of health technology assessment in Europe. Thus, this is a pioneering study, whose scalability allows its results to be considered in economies similar to the Spanish one.

Introducción

1

1.1. GENERALIDADES

1.1.1. *Historia de la Epilepsia*

Las primeras descripciones de la epilepsia se remontan a los albores de la humanidad. En las culturas pretécnicas como la población indígena de los Altos Chiapas, descendientes de los mayas, la epilepsia "*tub tub i´ka*" era una enfermedad devastadora e incurable causada por los malos espíritus que habían vencido a los buenos espíritus. Los hechiceros, chamanes y sacerdotes a través de ritos como la trepanación o el exorcismo eran los responsables del tratamiento¹.

El primer testimonio escrito de la epilepsia se recoge en el Código de Hammurabi de la cultura babilónica (2000 a. de C.). El esclavo si presentaba epilepsia en el mes posterior a la compra podía ser devuelto al primer propietario. Es la primera referencia histórica que relaciona la epilepsia con la estigmatización social².

Los griegos fueron los primeros en acuñar el termino epilepsia (del verbo *epilambanein*, atacar) y consideraban que estaba producida por el ataque súbito de un Dios colérico. Hipócrates (460 a. de C.) elige la enfermedad diabólica por excelencia, la epilepsia, para reclamar el origen natural de las enfermedades y la define como un trastorno congénito que se presenta en individuos flemáticos y tiene su origen en el cerebro. Describe con gran detalle el aura epiléptica, la versión ocular, las convulsiones, la emisión de espuma por la boca y la incontinencia urinaria³.

En cambio, en la Edad Media se da un paso atrás en el conocimiento de la epilepsia. Renacen con fuerza las hipótesis sobre el origen diabólico y la referencia máxima será la descripción en el evangelio de una crisis epiléptica de un niño poseído por el diablo y curado por Jesús (Lc. 9,37-43)⁴.

En el Siglo de las Luces se publica el "*Traité de l'épilepsie*" del suizo Tissot (1770) que termina de forma oficial con las hipótesis sobrenaturales. Describe las

1 ■ INTRODUCCIÓN

crisis mayores "*grand accès*" y los episodios de ausencia "*petits*". Establece que para producirse la epilepsia se requieren necesariamente dos factores: una disposición del cerebro para convulsionar y una irritación que facilite dicha disposición⁵.

A finales del siglo XIX se inicia la era moderna de la epilepsia. El neurólogo inglés John Hughlings Jackson establece en 1873 la primera definición que todavía hoy es vigente: "Una convulsión no es más que un síntoma y tan sólo implica que existe una descarga ocasional, excesiva y desordenada, del tejido nervioso sobre el músculo". Existen diferentes tipos de descargas y los "ataques" deben orientarse de acuerdo con el origen anatómico de la descarga⁶.

Finalmente, en el siglo XX se produce un gran avance en la clasificación etiológica de la epilepsia y en el desarrollo tecnológico. Berger en 1929 realiza el primer trazado electroencefalográfico con el registro de la actividad alfa de su hijo Klaus⁷.

Décadas más tarde el electroencefalograma será una herramienta esencial para el diagnóstico de la enfermedad. Gibbs describe los patrones EEG ictales⁸. En 1931 Forester realiza la primera cirugía resectiva en un paciente con epilepsia lesional y en 1934 Penfield introduce la técnica quirúrgica para la epilepsia refractaria⁹ y posteriormente con el objetivo de mapear las funciones cerebrales desarrollará un sistema para realizar estímulos eléctricos y provocar descargas con manifestaciones clínicas sentando las bases de la estimulación cortical de áreas elocuentes¹⁰.

En los años 50, Grey desarrolla técnicas EEG novedosas con la colocación de electrodos según un sistema estandarizado que posibilitará la realización de registros EEG prolongados en el paciente con epilepsia¹¹.

En 1964 Jaspers y Gastaut establecen una clasificación internacional de las crisis epilépticas con criterios operativos que sentará la base para las clasificaciones posteriores ¹².

1.1.2. Definición operativa de crisis epiléptica y de epilepsia

Una crisis epiléptica es un episodio de inicio súbito y de corta duración, caracterizado por una actividad anormal excesiva y sincrónica del cerebro, que puede originarse en una parte del cerebro (crisis focal) o de forma sincrónica bilateral (crisis generalizada).

Las manifestaciones clínicas varían en función del lugar de inicio y de su propagación ^{13,14}.

La epilepsia se define según La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, acrónimo de sus siglas en inglés) como “una enfermedad neurológica que se caracteriza por la predisposición mantenida a presentar crisis y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas y psicológicas derivadas de esta condición” ¹³. Se diagnostica por cualquiera de los 2 siguientes escenarios clínicos ¹⁵: **1)** Al menos por dos crisis epilépticas no provocadas (o reflejas) que se produzcan en un intervalo superior a las 24 horas o **2)** una crisis epiléptica no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar una nueva crisis de al menos 60% en los próximos 10 años (similar al riesgo de recurrencia de dos crisis epilépticas no provocadas) o el diagnóstico de un síndrome epiléptico.

Se trata de una definición práctica y operacional que aporta criterios definidos para el clínico, facilita la decisión terapéutica y la información sobre el pronóstico.

Se considera epilepsia “resuelta” en aquellos individuos que presenten un síndrome epiléptico crono-dependiente y que hayan pasado la edad de expresión

o en pacientes que se encuentren sin crisis en los últimos 10 años y sin tratamiento farmacológico en los últimos 5 años¹⁵.

1.1.3. Clasificación actual de crisis, tipo y etiología de la epilepsia

La nueva clasificación aceptada por la profesión médica fue propuesta por la ILAE 2017¹⁶ y se ordena en tres niveles.

El primero es el *tipo de crisis*, en el que se define la forma de presentación clínica del paciente. El siguiente nivel es el *tipo de epilepsia* que define el origen de las crisis en el cerebro y se divide en epilepsia focal, generalizada, combinada (generalizada y focal), y de origen desconocido. El tercer nivel corresponde al *síndrome epiléptico*, si el tipo de crisis y el tipo de epilepsia constituyen un síndrome electro-clínico conocido.

La nueva clasificación también permite organizar la etiología en seis categorías: estructural, genética, infecciosa, metabólica, inmunitaria y desconocida.

El primer nivel: Tipo de crisis

Se determina de acuerdo con la nueva nomenclatura y se dividen en crisis de inicio focal, generalizado, combinado o de origen desconocido

Las crisis focales se dividen en función de la alteración del nivel de consciencia y posteriormente se agrupan según la presencia o ausencia de rasgos motores.

Las crisis de inicio focal pueden presentar una evolución bilateral tónico-clónica.

Las crisis generalizadas en las que siempre existe un compromiso del nivel de consciencia también se clasifican de acuerdo con la presencia o ausencia de rasgos semiológicos motores.

Las crisis pueden ser de inicio desconocido o inclasificable por información insuficiente ¹⁷ (**Figura 1**).



Figura 1: Clasificación de tipo de crisis según nomenclatura ILAE 2017.¹⁷

a: Pueden ser focales o generalizadas, con o sin alteración de la conciencia

b: Por información insuficiente o imposibilidad de clasificar en otra categoría

El segundo nivel: Tipo de epilepsia

Las epilepsias focales incluyen trastornos que pueden ser unifocales o multifocales con diferentes tipos de crisis. Las grabaciones de las crisis pueden ser muy útiles para el diagnóstico de rasgos semiológicos focales. El EEG interictal suele mostrar descargas epileptiformes focales, pero en algunos casos también puede ser normal.

Los pacientes con epilepsia generalizada pueden presentar también diferentes tipos de crisis. El diagnóstico de la epilepsia generalizada es clínico y en el EEG se

1 ■ INTRODUCCIÓN

suelen registrar descargas generalizadas en forma de complejos punta-onda. Si presentan crisis tónico-clónicas generalizadas y EEG seriados normales es recomendable recabar la existencia de otros criterios como la presencia de antecedentes familiares, espasmos epilépticos o mioclonías al despertar para establecer un diagnóstico de certeza de epilepsia generalizada.

En la nueva clasificación¹⁵ se añade el grupo de epilepsias combinadas (generalizadas y focales), ya que algunos pacientes tienen crisis tanto generalizadas como focales. El diagnóstico se establece clínicamente y se confirma con los resultados del registro EEG. El trazado interictal puede mostrar tanto descargas generalizadas de punta-onda como descargas focales, pero no es necesaria la presencia actividad epileptiforme para la realización del diagnóstico. Algunos ejemplos frecuentes son las encefalopatías epilépticas como el síndrome de Dravet o el síndrome de Lennox-Gastaut.

El término «desconocida» se utiliza para indicar que el individuo tiene epilepsia, pero sin la información suficiente para determinar si es focal o generalizada. El paciente puede haber presentado varias crisis tónico-clónicas sin rasgos semiológicos focales y registros normales en el EEG. Y en consecuencia se desconoce el inicio de las crisis por lo que se establece el diagnóstico de epilepsia desconocida.

El tipo de epilepsia puede ser el nivel final de diagnóstico alcanzable cuando no es posible establecer un diagnóstico del síndrome epiléptico (**Figura 2**).

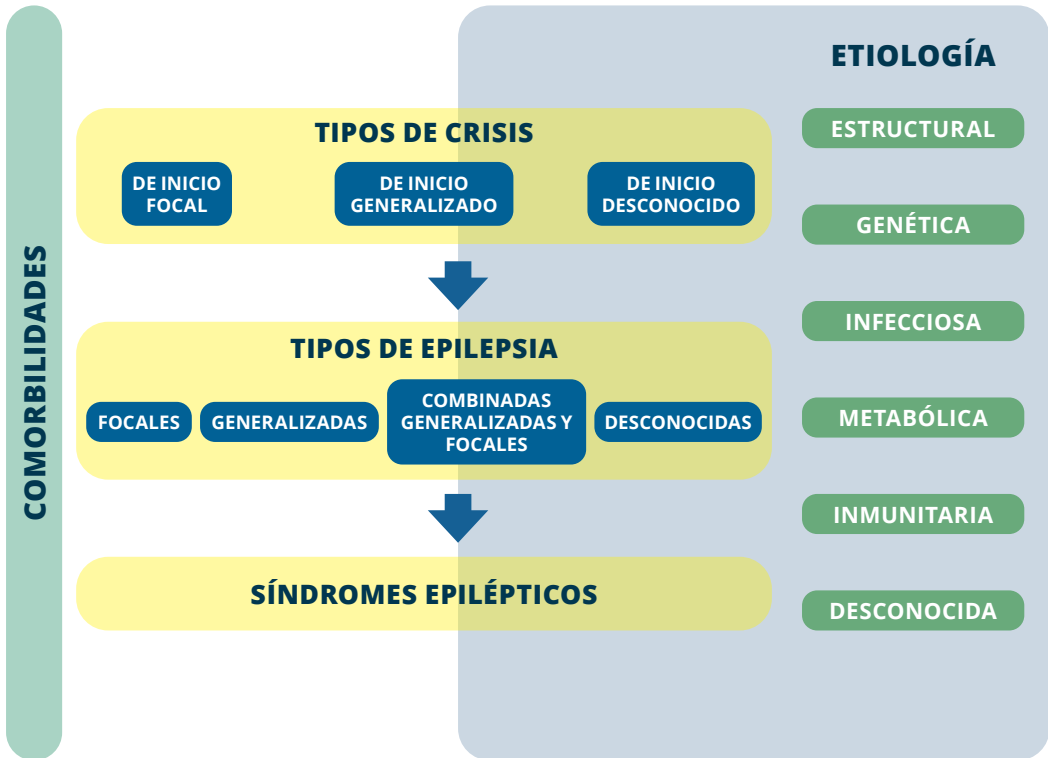


Figura 2: Clasificación multidimensional de la epilepsia según ILAE 2017 adaptada ¹⁶

El tercer nivel: Síndrome epiléptico

El tercer nivel es el diagnóstico del síndrome epiléptico. Se define como un conjunto de rasgos diagnósticos que incorporan el tipo de crisis, las características del EEG y los hallazgos de neuroimagen. Presentan aspectos clínicos diferenciales como la edad al inicio y el momento de la remisión, los desencadenantes de las crisis y la variación diurna. El diagnóstico sindrómico es esencial por las implicaciones etiológicas, en el pronóstico y por la individualización del tratamiento. Existen muchos síndromes reconocidos como la epilepsia de ausencia infantil, el síndrome de West o el síndrome de Dravet ¹⁴ (**Figura 3**).

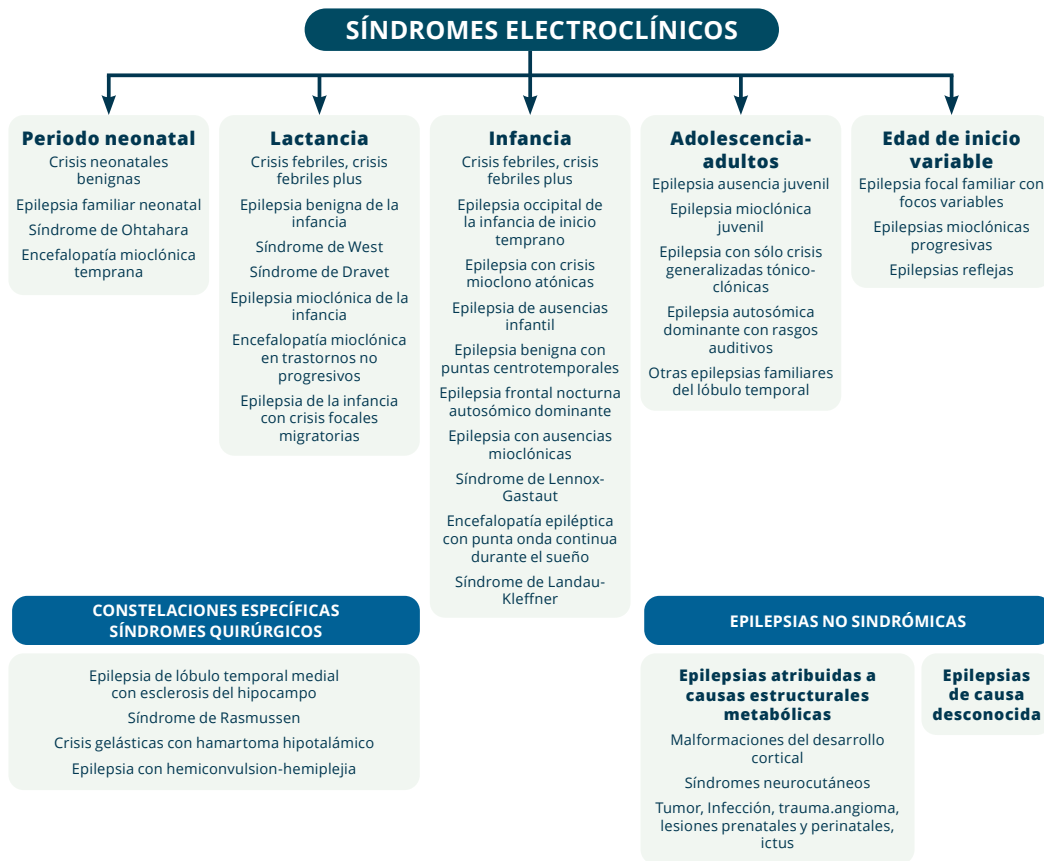


Figura 3: Clasificación de los síndromes epilépticos adaptada¹⁴

El cuarto nivel: Etiología

Desde el momento en que el paciente presenta una primera crisis epiléptica es fundamental determinar su etiología. Se han descrito diferentes grupos etiológicos que pueden tener un abordaje terapéutico específico (**Figura 2**). Las etiologías no son jerárquicas, un paciente puede clasificarse en más de una categoría, como ejemplo, un paciente con esclerosis tuberosa podría tener una etiología tanto estructural como genética. La etiología estructural es crítica para la cirugía de la epilepsia, mientras que la etiología genética es clave para el asesoramiento genético y la indicación específica de tratamiento con Everolimus.

Etiología estructural

Múltiples estudios han evidenciado que la presencia de una lesión estructural es uno de los factores de riesgo más importantes para la aparición de epilepsia ¹⁴. La etiología estructural hace referencia a que los hallazgos visibles en las exploraciones de neuroimagen en concordancia con otros estudios diagnósticos confirman ser el origen de las crisis del paciente. La etiología estructural puede ser adquirida (por ejemplo, tras lesiones vasculares cerebrales, traumatismos o infecciones) o de causa genética (malformaciones relacionadas con el desarrollo de la corteza cerebral).

Etiología genética

En este grupo la epilepsia es el resultado directo de un defecto genético. Las crisis epilépticas son el síntoma cardinal de la alteración, sin excluir la posibilidad de que factores ambientales puedan contribuir a la expresión de la enfermedad. Las epilepsias relacionadas con una etiología genética son muy diversas y, en la mayoría de los casos se desconocen los genes implicados.

La mayoría de los genes presentan heterogeneidad fenotípica y gran parte de los síndromes presentan heterogeneidad genética.

Cuando la epilepsia responde a una herencia poligénica con o sin contribución de factores ambientales, se pueden identificar variantes de susceptibilidad que contribuyen pero que no son suficientes por sí solas para desarrollar la epilepsia. Es importante subrayar que lo genético no equivale a lo hereditario ¹⁸. Una etiología genética no excluye la contribución de factores medioambientales. Se acepta ampliamente que los factores ambientales pueden ser cruciales para la aparición de los trastornos convulsivos. Los pacientes con epilepsia tienen una mayor predisposición a presentar crisis con privación del sueño, estrés y procesos intercurrentes sistémicos. La etiología genética se refiere a una variante (mutación) patogénica de efecto significativo como causa de la epilepsia del paciente ¹⁹.

Etiología infecciosa

El grupo etiológico más frecuente es el mediado por un proceso infeccioso²⁰. Estas infecciones pueden producir cambios estructurales en la neuroimagen. Una etiología infecciosa puede ser un factor determinante en el desarrollo posterior de la epilepsia. Los procesos infecciosos que de forma más frecuente producen crisis sintomáticas agudas y epilepsia son la neurocisticercosis, tuberculosis, virus de la inmunodeficiencia adquirida, encefalitis herpética, malaria cerebral, panencefalitis esclerosante subaguda, toxoplasmosis cerebral e infecciones congénitas como el virus del zika y el citomegalovirus. La etiología infecciosa puede tener implicaciones específicas en el tratamiento.

Etiología metabólica

El concepto de epilepsia de etiología metabólica se utiliza para relacionar un trastorno metabólico conocido o posible en el que las crisis son una de las principales manifestaciones clínicas. Es probable que la mayoría de las epilepsias metabólicas tengan una base genética, pero algunas pueden ser también adquiridas, como el déficit de folato.

Las causas metabólicas hacen referencia a un defecto bien definido como la porfiria, uremia, aminoacidopatías o crisis dependientes de piridoxina.

La identificación de las causas metabólicas específicas de la epilepsia es de suma importancia para la selección de tratamientos específicos.

Etiología inmunitaria

El concepto de epilepsia autoinmune se refiere al resultado directo de un trastorno inmunitario en el que las crisis son una de las principales manifestaciones del trastorno. Recientemente se ha reconocido un espectro de epilepsias de causa autoinmune con presentaciones características tanto en adultos como en niños²⁰.

Puede sospecharse una etiología inmunitaria en los casos en que hay evidencia de inflamación del sistema nervioso central mediada por anticuerpos. Entre los ejemplos más característicos se incluyen la encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA y la encefalitis por anticuerpos contra la proteína LGI1 ²¹.

La identificación precoz de esta etiología es esencial para la selección del tratamiento más eficaz (inmunomodulador) y para disminuir la probabilidad de presentar complicaciones cognitivas ²².

Etiología desconocida

Sigue habiendo muchos pacientes con epilepsia cuya causa se desconoce. Pueden tener un defecto fundamentalmente genético desconocido o ser dependiente de una evaluación diagnóstica insuficiente. Esto difiere según los diferentes países y contextos de atención médica, y es posible que la situación cambie con la implementación de los recursos diagnósticos necesarios en países en desarrollo como la MPVEEG ¹⁶.

1.1.4. Epidemiología de la epilepsia

Prevalencia de la epilepsia

En España en el 2013 se realizó un estudio de base poblacional y con metodología puerta a puerta ²³. La muestra poblacional del estudio fue de 648.016 habitantes. Se seleccionaron los pacientes mayores de 18 años susceptibles de tener el diagnóstico de epilepsia entre 2012 y 2013 mediante una encuesta telefónica. Se llevó a cabo en tres zonas geográficas de España (Zaragoza, Almería y Sevilla). Este trabajo encontró una tasa de prevalencia estandarizada para la población europea de epilepsia activa de 5,79 casos por 1000 habitantes.

Banerjee *et al.* ²⁴ publicaron en 2009 una revisión sistemática de todos los estudios epidemiológicos sobre epilepsia realizados a nivel mundial desde 1965 con cifras de

prevalencia 3,3-8 casos por 1000 habitantes similares a las reportada por Serrano *et al.*²³. Identificaron 29 estudios de base poblacional, aunque sólo 5 de los estudios fueron de base poblacional con metodología puerta a puerta realizados en países desarrollados. El primero²⁵ por orden cronológico fue realizado en 1986 en Mississippi y observó una prevalencia de epilepsia activa de 7,1 casos por 1000 habitantes. El siguiente fue un estudio italiano²⁶ realizado en Sicilia. Este trabajo reveló una prevalencia de epilepsia activa (presencia CE en los últimos 5 años) de 3,3 casos por 1000 habitantes. Posteriormente se publicó un tercer estudio²⁷ puerta a puerta realizado en Estambul en el 2002 que evidenció una prevalencia global de epilepsia (incluyendo epilepsia no activa) de 8 casos por 1000 habitantes, en cuarto lugar un estudio realizado en Nueva York²⁸ reportó una prevalencia de epilepsia activa de 5 casos por 1000 habitantes. Y finalmente se publicó un estudio francés²⁹ cuya prevalencia ajustada por edad de epilepsia activa fue de 5,4 casos por 1000 habitantes.

Incidencia de la epilepsia

En España el único estudio de incidencia realizado fue el publicado por Dura-Travé *et al.*³⁰ en el año 2007. Fue un estudio prospectivo de incidencia de epilepsia de cuatro años de duración (2002-2005) en población pediátrica (pacientes menores de 15 años) realizado en Navarra. Los autores comunicaron una incidencia de 62,6 por 100.000 habitantes.

Por otro lado Banerjee *et al.*³¹ en el 2009 incluyeron 15 estudios de incidencia de epilepsia de base poblacional en todas las edades, reportando una incidencia ajustada por edad de 16-51 casos por 100.000 habitantes³¹. Esta cifra fue inferior al estudio de Dura-Travé³⁰ porque la población incluida en el estudio español fue exclusivamente pediátrica con una tasa de incidencia más alta.

En el año 2011 Ngugi *et al.*³² realizaron una nueva revisión sistemática incluyendo todos los estudios de incidencia publicados hasta la fecha. Seleccionaron

un total de 33 estudios, de ellos, 19 tenían un diseño prospectivo y los otros 14 fueron estudios de cohortes retrospectivos. 24 estudios se realizaron en países desarrollados y 9 en países con nivel bajo de ingresos. La incidencia combinada de todos los estudios se situó en 50,4 casos por 100.000 habitantes. Los resultados en países con bajo nivel de ingresos fue superior al de los países desarrollados (81,7 frente a 45 casos por 100.000 habitantes).

1.1.5. Morbilidad del paciente con epilepsia

La epilepsia contribuye a un 9,9%³³ de la carga global causada por enfermedades neurológicas en años de vida ajustados por discapacidad, siendo una de las enfermedades neurológicas con una mayor tasa³⁴.

La epilepsia es la segunda causa en frecuencia de atención neurológica en urgencias, concretamente el 13,06% de los pacientes atendidos en urgencias, en un estudio realizado en Madrid³⁵. Es una de las enfermedades neurológicas con mayor tasa de ingresos hospitalarios. En un estudio realizado en Alicante el ingreso «epilepsia» fue la tercera causa de ingreso neurológico (7,6% del total)³⁶. La estancia media de un ingreso ordinario de un paciente epiléptico es de 5,74 días y de los ingresados por urgencias de 6,44 días. El ingreso o morbilidad de los pacientes epilépticos no sólo se produce por la presencia de crisis epilépticas, sino por los accidentes derivados de éstas. Los factores de riesgo asociados a la presencia de accidentes son la etiología, el número de crisis en el último año y la comorbilidad psiquiátrica³⁷. El número de altas hospitalarias en España con el diagnóstico de epilepsia fue de 35 por 100.000 habitantes³⁸.

Además, los individuos con epilepsia pueden presentar comorbilidades relacionadas con patología cardiovascular, enfermedades endocrinológicas, patología gastrointestinal, enfermedades oncológicas y trastornos del sueño.

El estudio de las diferentes comorbilidades en pacientes con epilepsia es básico para la selección óptima del tratamiento antiepiléptico³⁹.

Finalmente es una importante carga para el paciente y su familia, especialmente la refractaria a FAES. Los enfermos presentan problemas sanitarios y sociales importantes, en relación con la presencia de crisis, la enfermedad neurológica subyacente, los efectos secundarios de la medicación, las dificultades cognitivas asociadas y la estigmatización social^{38,40,41}. Los pacientes con epilepsia presentan mayor fracaso escolar independientemente del grado de discapacidad, mayor desempleo, menor tasa de matrimonios y menor número de hijos⁴².

1.1.6. Comorbilidad psiquiátrica en epilepsia y crisis psicógenas no epilépticas

Los pacientes con epilepsia presentan una mayor probabilidad de complicaciones psiquiátricas que la población normal ajustada a la misma edad.

Las comorbilidades psiquiátricas varían en tipo y gravedad, y van desde dificultades de aprendizaje leves a deterioro cognitivo, patología psiquiátrica como ansiedad y depresión y trastornos del espectro autista⁴³.

Las crisis psicógenas (CPNE) son fenómenos paroxísticos no epilépticos (FPNE) cuyos síntomas pueden ser similares a las crisis epilépticas y, de hecho, los pacientes pueden ser incorrectamente diagnosticados de epilepsia. En estos pacientes puede existir un retraso en el diagnóstico de 10-15 años⁴⁴⁻⁴⁹.

La prevalencia de crisis psicógenas es de 2-33/100.000 personas^{50,51}. De los pacientes remitidos a unidades de monitorización de epilepsia con el diagnóstico previo de epilepsia refractaria el 25-40% son diagnosticados de crisis psicógenas no epilépticas⁵²⁻⁵⁴. La frecuencia de pacientes con crisis psicógenas y epilepsia es del 5-22 %^{46,47,55-57}.

La monitorización prolongada video-EEG (MPVEEG) es la prueba de referencia para el diagnóstico de certeza de estos pacientes^{46,47,58,59} y la rentabilidad diagnóstica es alta, el 73-96% de los pacientes presentaran CPNE en las primeras 48 horas desde el inicio del estudio⁶⁰⁻⁶².

1.1.7. Mortalidad del paciente con epilepsia

Un paciente con epilepsia tiene dos o tres veces más probabilidades de fallecer que uno no epiléptico⁶³. Las tasas de mortalidad oscilan entre un 1 a un 2 por cada 100.000 pacientes epilépticos en el mundo⁶⁴.

En un estudio comunitario prospectivo en Rochester⁶⁵ se evidenció, tras 29 años de seguimiento, una tasa de mortalidad 2,3 veces mayor que la población general, siendo más alta durante los primeros años de la enfermedad, en varones, en pacientes con déficit neurológico y en epilepsias sintomáticas.

La etiología de la epilepsia es la causa más importante de mortalidad en los pacientes de reciente diagnóstico. Los pacientes con epilepsias de etiología estructural presentan una tasa de mortalidad estandarizada (anual y por 100.000 habitantes) entre 2,2-4,3 en cambio las epilepsias generalizadas de causa genética presentan menor tasa de mortalidad 0,9-2,1 pero sigue siendo mayor que la de la población general⁶⁶.

En los pacientes crónicos la causa más frecuente es la asociada a las crisis (estatus epiléptico y muerte súbita durante una crisis). Cinco de cada 1000 pacientes año con epilepsia refractaria remitidos para MPVEEG podrían fallecer cada año de muerte súbita relacionada con la epilepsia (SUDEP)⁶⁷.

Con relación a las causas específicas de muerte, los traumatismos y accidentes son más frecuentes que en la población general. Según un estudio de cohortes⁶³

1 ■ INTRODUCCIÓN

que incluyó a 9.000 pacientes, los pacientes con epilepsia fallecen, comparados con la población general, 1,8 más por accidentes de tráfico, 4,6 más por caídas, 8,2 veces más por inmersión o asfixia por cuerpo extraño y 10,3 más por quemaduras fatales. Además, los suicidios son también frecuentes, observándose como causa de defunción 3,5 veces más que en la población general.

En España se realizó un estudio epidemiológico ⁶⁸ para analizar la tasa de mortalidad de 2309 pacientes con epilepsia que realizaron seguimiento entre 2000-2013 de forma ambulatoria. Los pacientes epilépticos que fallecieron durante el seguimiento fueron 152. La tasa de mortalidad normalizada (anual y por 100.000 habitantes) fue de 2,11 (95%CI 1,79-2,47) similar a otros estudios. Los pacientes con epilepsias sintomáticas presentaron una tasa de mortalidad de 6,12 (95% CI 3,50-9,94) y el 12 % de los fallecidos fue por causas relacionadas con la epilepsia. La incidencia de SUDEP fue de 0,44 por 1.000 pacientes y la incidencia de muerte por estatus epiléptico fue de 20 por 100.000 pacientes.

En otro estudio realizado en España por Sánchez-Larsen *et al.* ⁶⁹ en una unidad de monitorización de epilepsia de referencia nacional se incluyeron 1.250 pacientes remitidos por epilepsia refractaria y evidenció el fallecimiento de 102 individuos durante el periodo de seguimiento (2010-2018).

La incidencia de SUDEP fue de 1,3 por 1.000 pacientes año siendo el 0,54% del total de muertes de la cohorte.

1.2. EPILEPSIA REFRACTARIA

La mayoría de los pacientes con epilepsia logra un buen control de las crisis con FAES sin embargo, aproximadamente el 30-40% de los pacientes padecerán una epilepsia refractaria ⁷⁰, definida como “aquella en la cual se ha producido el fracaso a dos ensayos de FAE, en monoterapia o en combinación, tolerados,

elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis” es decir, no presentar CE durante un periodo, como mínimo, del triple al mayor intervalo entre crisis antes del cambio de tratamiento siendo 12 meses el periodo mínimo de seguimiento evaluado ⁷¹.

La epilepsia refractaria ocurre con mayor frecuencia entre los pacientes con epilepsia focal de causa estructural (79%) frente a las de etiología presumiblemente genética (8%) ⁷².

El cambio farmacológico puede ser determinante en la reducción de la frecuencia de crisis mayor al 50%. En la **tabla 1** se describen los FAES y sus principales indicaciones. En diferentes publicaciones, 21 - 70 % de los pacientes presentaron una reducción superior al 50% de la frecuencia de crisis con mejoría en la calidad de vida ⁷³⁻⁷⁷. En cambio, tiene un escaso éxito en alcanzar la remisión de crisis cuando se han utilizado dos fármacos. En este escenario las tasas de remisión son del 4-6% por año con un porcentaje acumulado de 14-20% a los 3 años ^{74,75,78-83}.

Fármacos de amplio espectro	Fármacos de espectro reducido	Fármacos de espectro superreducido
Fármacos que pueden ser utilizados en el tratamiento de crisis de inicio focal o generalizada	Fármacos que se pueden utilizar para crisis de inicio focal (incluyendo evolución bilateral tónico-clónica)	Fármacos indicados en crisis generalizadas tipo ausencia
Brivaracetam Clobazam Lamotrigina Levetiracetam Perampanel Rufinamida Topiramato Valproato	Carbamacepina Eslicarbacepina Fenitoína Fenobarbital Gabapentina Lacosamida Oxcarbacepina Pregabalina Tiagabina	Etosuximida

Tabla 1: FAES comercializados en España según su espectro de acción

1.2.1. Efecto del tiempo de evolución en la Epilepsia refractaria

El tiempo de evolución en la epilepsia ha sido motivo de discusión durante la historia. En 1881 Gowers publicó que la remisión espontánea de la epilepsia era un acontecimiento muy infrecuente y un siglo más tarde Shorvon indicó que el tiempo de evolución de la epilepsia era uno de los factores más importantes para el pronóstico siendo de especial importancia en el paciente con epilepsia refractaria por la probabilidad de sufrir accidentes, el desarrollo de deterioro cognitivo progresivo y por los efectos adversos de los FAES^{37,64,84}. Además en los individuos con epilepsia refractaria la prevalencia de trastornos afectivos, en especial la depresión y la ansiedad es mayor durante la evolución en comparación con el paciente con epilepsia controlada⁸⁵ y con la población general.

En pacientes con epilepsia refractaria que puedan ser candidatos a cirugía el tiempo de evolución desde el inicio clínico hasta el tratamiento resectivo tras MPVEEG puede ser una losa insalvable que condicione no solo una mayor morbilidad sino también una peor respuesta al tratamiento quirúrgico. Según el estudio de Janszky *et al.*⁸⁶ el 90 % de los pacientes con un tiempo de evolución inferior a 10 años que fueron candidatos a cirugía alcanzaron la remisión de sus crisis. En cambio, únicamente un tercio de los sujetos que fueron candidatos a cirugía con un tiempo de evolución superior a 30 años consiguieron el control de sus crisis. En España, menos de la mitad de los pacientes con epilepsia refractaria son evaluados en una unidad especializada de epilepsia y cuando acceden en la mayoría de los casos presentan un tiempo de evolución superior a 10 años⁸⁷.

1.3. ASPECTOS GENERALES DE LA SELECCIÓN DEL CANDIDATO QUIRÚRGICO

En el estudio de un candidato a cirugía de la epilepsia el objetivo principal es identificar de la manera más precisa la zona epileptógena, identificar la etiología subyacente y determinar que su extirpación no producirá un déficit neurológico en áreas elocuentes. La zona epileptógena es el área cerebral mínima que debe

ser resecada o desconectada para que el paciente quede sin crisis epilépticas⁸⁸. Esta zona, se infiere a partir de la información aportada por pruebas diagnósticas neurofisiológicas, de neuroimagen y neuropsicológicas.

La planificación de la cirugía se realiza tras una valoración conjunta por un equipo multidisciplinar y es guiada por un análisis de todos los datos pertinentes incluyendo la historia clínica, la semiología de las crisis y el resultado de las exploraciones diagnóstica⁸⁹ (**Figura 4**).

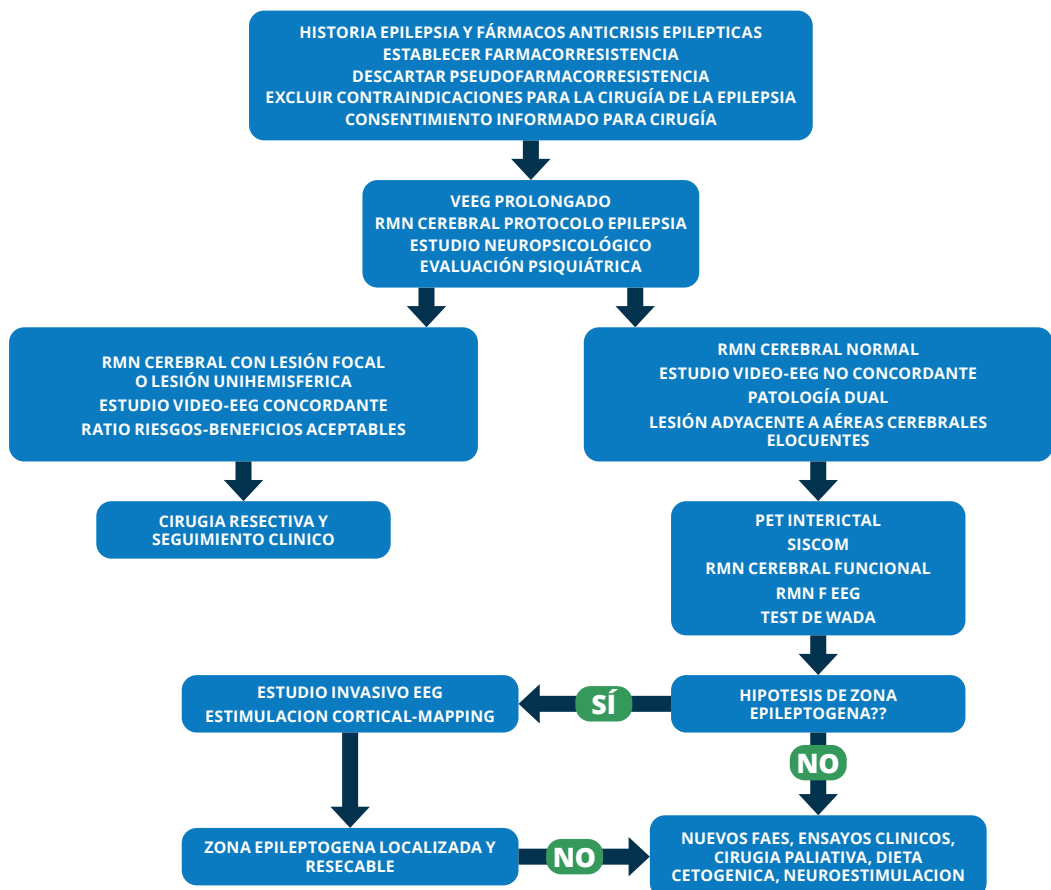


Figura 4: Algoritmo diagnóstico y terapéutico en epilepsia refractaria adaptado⁸⁹
MPVEEG: Monitorización video-EEG prolongada; **PET:** Tomografía por emisión de positrones;
SISCOM: sustracción de co-registro de RMN cerebral con SPECT ictal e interictal

1 ■ INTRODUCCIÓN

Este análisis conduce a la generación de una hipótesis consistente sobre la etiología subyacente, el inicio de las crisis y la zona epileptógena (ZE) que necesita ser extirpada o desconectada, así como su relación con el córtex elocuente.

Los recursos y experiencia en la evaluación no invasiva en cada centro son determinantes en el nivel de confianza del equipo en la hipótesis y en la necesidad de información adicional⁹⁰.

En la mayoría de casos, el estudio no invasivo con MPVEEG es suficiente para la indicación quirúrgica⁹¹ sin embargo, en el 15-25% de los sujetos se recomienda un estudio invasivo con electrodos intracraneales⁹²⁻⁹⁴.

1.4. DESCRIPCIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LA MPVEEG

La MPVEEG consiste en el registro simultáneo de la semiología del paciente mediante video-EEG durante un período de tiempo variable según la indicación empleada.

Es el recurso diagnóstico de mayor valor para el diagnóstico de certeza de la epilepsia⁹⁵⁻⁹⁹. Permite registrar diferentes tipos de crisis y analizar el registro electroencefalográfico en el momento de la crisis y en el periodo sin crisis para identificar la zona epileptógena y valorar la idoneidad quirúrgica.

Actualmente se emplea un sistema de almacenamiento de datos digital, con unas condiciones técnicas predeterminadas que permiten analizar de forma más rápida el registro y variar las condiciones de revisión.

También se pueden utilizar sistemas automáticos de detección de crisis, de actividad epileptiforme y realizar análisis de dipolos para una mejor localización¹⁰⁰.

1.4.1. Duración

En este tipo de registro, el paciente ingresa durante un período de tiempo variable.

La probabilidad de registrar un evento y por tanto obtener un diagnóstico aumenta con la duración de la monitorización. En un estudio descriptivo¹⁰¹ de 248 pacientes que fueron admitidos en una unidad de MPVEEG el tiempo medio para la identificación del primer evento fue de 2 días. El 35% de los pacientes necesitaron tres o más días y el 7% más de una semana.

En pacientes con sospecha de crisis psicógenas no epilépticas registros superiores a 5 días no han mostrado un aumento de la rentabilidad diagnóstica¹⁰². La duración del registro dependerá por tanto de la indicación requiriendo menor duración cuando se realiza un diagnóstico diferencial y de mayor duración cuando se trata de un estudio con finalidad quirúrgica.

En la mayoría de los centros en España la duración del registro suele oscilar entre cinco y siete días. Durante este período, se suele retirar parcial o totalmente la medicación antiepiléptica y se realizan maniobras para facilitar la aparición de CE (privación de sueño, hiperventilación, fotoestimulación)^{99,103}.

La mayor duración del registro facilita una mayor probabilidad en la detección de alteraciones intercríticas durante MPVEEG en comparación con un registro video-EEG ambulatorio¹⁰⁴.

1.4.2. Indicaciones

Las indicaciones de la monitorización prolongada vídeo-EEG (MPVEEG), tomando como base las recomendaciones de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), son las siguientes^{105,106}:

1. Realizar diagnóstico diferencial entre crisis epilépticas y no epilépticas

Según un gran número de trabajos^{60,107,108} entre un 25-40% de los pacientes que son referidos a un centro especializado por epilepsia refractaria no tienen epilepsia.

2. Detección, caracterización y cuantificación mediante MPVEEG de las CE para clarificación diagnóstica de epilepsia

La MPVEEG resultará de gran ayuda para precisar cuanto sea posible el diagnóstico del tipo de epilepsia y optimizar el tratamiento¹⁰⁹. Además, la MPVEEG permite valorar, de forma individualizada, los factores desencadenantes de las CE en un determinado paciente, como la privación de sueño, la fotoestimulación, y estímulos específicos en epilepsias reflejas.

3. Evaluación de candidatos a cirugía de epilepsia

La MPVEEG es fundamental en la evaluación prequirúrgica¹¹⁰ y nos permite:

- 3.1.** Confirmar del diagnóstico de epilepsia frente a otros trastornos paroxísticos distintos a esta enfermedad, básico en todo paciente que se evalúe como candidato a cirugía de epilepsia.
- 3.2.** Localizar (junto con otras pruebas) la zona epileptógena. Para ello, resulta esencial determinar el área de inicio de las CE y probablemente el área de propagación inicial. Es especialmente importante en el caso de pacientes con patología dual por diferentes lesiones que pueden contribuir de forma independiente a la producción de CE o en aquellos sujetos sin lesión en resonancia magnética. El número de crisis necesarias para obtener información fiable se ha de evaluar según el conjunto de datos.
- 3.3.** Realizar procedimientos de neuroimagen durante el registro de crisis. En los centros en los que se realiza SPECT crítico se realiza durante la MPVEEG para certificar que la inyección del isótopo se produce en el inicio de las crisis y se cuantifica el tiempo transcurrido desde el inicio eléctrico hasta la inyección.
- 3.4.** Proponer la realización de registros con electrodos invasivos (subdurales o profundos) o semi-invasivos (electrodos de foramen oval o epidurales) utilizados en las siguientes situaciones.

- 3.4.1.** Cuando la evaluación no invasiva con MPVEEG no ha permitido localizar la región epileptógena, pero existe una hipótesis firme derivada del resultado de las diferentes exploraciones complementarias sobre su posible localización.
- 3.4.2.** Cuando existan discrepancias entre las diversas pruebas realizadas que señalan a varias zonas implicadas en la generación de las crisis.
- 3.4.3.** Cuando exista riesgo de resección de áreas elocuentes y sea necesario realizar un mapeo cortical.

4. Optimización del tratamiento farmacológico durante la monitorización.

Algunos pacientes con antecedentes de estatus epiléptico o alta frecuencia de crisis o con reacciones adversas a medicamentos pueden requerir ingreso para MPVEEG para ajustar el tratamiento farmacológico.

1.4.3. Limitaciones

Las limitaciones fundamentales de la monitorización prolongada vídeo-EEG en el diagnóstico de crisis epilépticas son la normalidad de los registros críticos en:

- 1.** Crisis focales sin alteración del nivel de consciencia (especialmente si son breves).
- 2.** Crisis de inicio focal con afectación del nivel de consciencia que se originen en áreas cerebrales profundas. Pero aún en estos casos, la semiología clínica de los eventos críticos registrada en vídeo puede ayudar a establecer el diagnóstico.

1.4.4. Seguridad

Existen numerosos trabajos que evalúan la seguridad de los pacientes monitorizados en una unidad de epilepsia.

1 ■ INTRODUCCIÓN

El trabajo publicado por Sauro ¹¹¹ es un metanálisis que sintetiza la evidencia científica existente sobre los datos relacionados con la calidad asistencial y la seguridad de la MPVEEG en adultos. Se analizaron de forma sistemática 135 estudios de 25 países con 181.823 pacientes ingresados desde 1968-2016 utilizando diferentes indicadores. La proporción media de efectos adversos fue del 8%. Las complicaciones más frecuentes fueron la psicosis postictal 1,8%, el estatus epiléptico 1,5%, las caídas 1,3% y las complicaciones cardiorrespiratorias 0,04%. Aunque tiene limitaciones al ser una muestra heterogénea, proporciona información relevante sobre la calidad y la seguridad de los pacientes con epilepsia refractaria que van a ser derivados para MPVEEG.

En otra de las series ¹¹² se seleccionaron 149 pacientes tras MPVEEG y se registraron efectos adversos que requirieron intervención en el 21% de los pacientes. En otro trabajo ¹¹³ de 507 pacientes tras MPVEEG el 9 % presentaron efectos adversos que determinaron una intervención médica con aumento de la estancia hospitalaria. Los efectos adversos más frecuentes fueron el estatus epiléptico, accidentes por caídas, fracturas vertebrales y complicaciones psiquiátricas incluyendo la psicosis postictal. Estos resultados han sido replicados en estudios realizados en nuestro país, en la serie de Ley *et al.* ¹⁰³ la proporción de efectos adversos fue del 7,9 %.

La posibilidad de que un paciente presente SUDEP durante la MPVEEG es excepcional. Ryvlin *et al.* ¹¹⁴ estimó un riesgo de SUDEP de 1,2 por cada 10.000 MPVEEG realizadas.

En nuestro país el único trabajo publicado en pacientes con epilepsia refractaria derivados para MPVEEG comunicó una incidencia de SUDEP de 1,3 por 1000 pacientes año. Uno de los casos reportados se produjo durante la monitorización video-EEG prolongada ⁶⁹.

1.4.5. Efectividad

La efectividad clínica se define como el grado en el que un procedimiento alcanza lo que se espera de él en circunstancias ordinarias de aplicación, en el caso de la MPVEEG, la medida de resultado utilizada en los trabajos publicados^{95-97,99} es la proporción de pacientes que modifican el diagnóstico o el tratamiento tras el estudio.

Uno de los primeros artículos⁹⁵ evaluó 181 registros consecutivos con fines diagnósticos y obtuvo información de interés para el diagnóstico en el 72% de los pacientes. En otra serie⁹⁷ de 131 pacientes en el 58% se modificó el diagnóstico y en el 66% se realizó un cambio terapéutico. De forma similar en otro trabajo en 100 pacientes evaluados de forma consecutiva se realizó un cambio en el diagnóstico en el 50%, una modificación terapéutica en el 72% y se derivan para cirugía el 32% de los pacientes⁹⁶. Finalmente, en el último estudio de efectividad⁹⁹ de la MPVEEG publicado en España en 100 pacientes consecutivos ingresados para estudio prequirúrgico se produjo un cambio diagnóstico o terapéutico en el 64% de los pacientes y el 36% se derivaron para cirugía.

Por tanto, la MPVEEG es un procedimiento efectivo y determina el cambio del diagnóstico (50%-72%) y del tratamiento (64%-72%) tras la MPVEEG, como reportan diferentes estudios^{95-97,99} publicados en los últimos 20 años.

1.4.6. Coste-efectividad

En la actualidad la única evaluación económica que analiza la MPVEEG frente a continuar con tratamiento farmacológico se realizó en Tailandia en 2017¹¹⁵. En el estudio se comparó el grupo tras MPVEEG que siguió con tratamiento quirúrgico (70 pacientes) frente al grupo que continuó con tratamiento farmacológico (64 pacientes). El diseño de la evaluación económica contó con un árbol de decisión y un modelo de Markov considerando la esperanza de vida del paciente como

horizonte temporal. Los costes se midieron en moneda local (Thai Baht) desde la perspectiva del sistema nacional de salud tailandés y la perspectiva social. Por su parte, la efectividad se midió en Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC). El trabajo concluyó que la MPVEEG era una estrategia coste-efectiva frente a continuar con el tratamiento farmacológico, presentando un RCEI (Ratio de Coste Efectividad Incremental) de 43.251 Thai Baht (moneda tailandesa) (1.194 Euros), de acuerdo al umbral coste-efectividad (umbral CE) de 160.000 Thai Baht (4.417 Euros) ^{116,117} recomendando su inclusión en el sistema público de salud tailandés.

1.5. CIRUGIA DE LA EPILEPSIA

Los pacientes con epilepsia refractaria deben ser remitidos para una evaluación en una unidad especializada en epilepsia refractaria con MPVEEG para identificar a aquellos pacientes en los que la cirugía será la mejor opción terapéutica ¹¹⁸. Alrededor del 5% de los pacientes con epilepsia podrían beneficiarse del tratamiento quirúrgico ⁸⁸.

La cirugía de la epilepsia actual requiere de un equipo multidisciplinar de especialistas con una formación específica (epileptólogos, neurólogos y/o neuropediatras, neurocirujanos, especialistas en neuroimagen, neuropsicólogos y psiquiatras) que colaboren en una misma unidad multidisciplinaria con los medios tecnológicos necesarios (**Figura 5**).

La decisión final del tratamiento quirúrgico se debe tomar en una sesión con todos los miembros de la unidad e informar posteriormente al paciente y a su familia ^{90,91}.

Equipo multidisciplinario	Funciones
Epileptólogos	Coordinación Evolución global Responsabilidad Unidad video-EEG
Neurólogos/Neuropediatras	Selección clínica y seguimiento
Neurocirujanos	Evaluación clínica prequirúrgica Coordinación y realización cirugía Seguimiento
Neurorradiólogos-Medicina Nuclear	RMN específico para estudio epilepsia PET, SPECT
Neuropsicólogos	Realización evaluación NPS pre y postquirúrgico. Predicción secuelas cognitivas tras cirugía Participación en estudios RMN f y Test de Wada
Psiquiatras	Evaluación prequirúrgica y postquirúrgica
Enfermería - Técnicos en Epilepsia	Control técnico y de enfermería en Unidad -VEEG

Figura 5: Equipo multidisciplinario que participa en un programa de cirugía de epilepsia y sus funciones

RMN: Resonancia magnética nuclear; **PET:** Tomografía por emisión de positrones;
SPECT: Tomografía computerizada por emisión de fotón único;

Los objetivos de la cirugía de epilepsia son erradicar las crisis comiciales, evitar la morbilidad postquirúrgica y permitir la reincorporación de los pacientes a la escuela o al lugar de trabajo con autonomía. La cirugía puede tener una intención curativa y lograr la eliminación de las crisis epilépticas y la supresión del tratamiento farmacológico, o puede ser paliativa y obtener una disminución en el número o gravedad de las crisis epilépticas con una mejor calidad de vida.

Para medir los resultados de la cirugía con intención curativa se utilizan generalmente las escalas de Engel y ILAE (**Figura 6-7**).

CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN
Clase I Libre de crisis (se excluye el periodo postoperatorio de 1 mes)	A. Sin crisis B. Crisis focales simples no incapacitantes C. Algunas crisis incapacitantes después de la cirugía, pero ahora libre de crisis desde >2 años D. Crisis generalizadas, pero sólo al reducir/quitar medicación antiepiléptica
Clase II Esporádicas crisis incapacitantes	A. Inicialmente libre de crisis, pero ahora son de aparición ocasional B. Desde la cirugía presenta crisis ocasionales C. Crisis inicialmente frecuentes, pero ahora son ocasionales D. Sólo crisis nocturnas
Clase III Mejoría significativa	A. Reducción significativa de crisis (>75% respecto a la situación basal) B. Intervalos prolongados libres de crisis por un tiempo superior a la mitad del periodo de seguimiento pero no superior a dos años
Clase IV Sin mejoría	A. Reducción significativa de crisis (entre 50-75%) B. No se aprecia mejoría (reducción < 50%) C. Empeoramiento de crisis

Figura 6: Escala de Engel resultados de la cirugía de la epilepsia

CLASE	DEFINICIÓN
1	Completamente libre de crisis y sin auras
2	Sólo auras
3	1-3 días/año con crisis
4	4 días/año con crisis o reducción >50% de los días /año
5	<50% de reducción de los días con crisis a un aumento del 100% de los días con crisis +/- Auras
6	>100% de aumento de los días con crisis

En los apartados 4-6 la reducción o aumento de los días con crisis se deben comparar con la situación basal previa a la cirugía que corresponde al número de días con crisis durante los 12 meses antes de la cirugía

Figura 7: Escala de la ILAE resultados de la cirugía de la epilepsia

En cambio, el parámetro utilizado habitualmente para medir el resultado de la cirugía paliativa es el porcentaje de pacientes con una reducción en el número de crisis superior al 50%.

Los resultados de la cirugía de epilepsia dependen de muchas variables, incluyendo la edad de inicio de las crisis, la localización de la ZE, la etiología, las comorbilidades y la planificación del procedimiento quirúrgico.

El primer ensayo controlado aleatorizado ¹¹⁸ que evaluó la cirugía de epilepsia asignó al azar a 40 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal refractaria al tratamiento farmacológico y 40 al grupo quirúrgico. En el seguimiento a los 12 meses el 8% en el grupo de tratamiento médico y el 58% en el grupo cirugía estaban libres de crisis con afectación del nivel de conciencia ($p < 0,001$). Por tanto, el número necesario de pacientes a tratar para que uno alcance la remisión de crisis con afectación del nivel de conciencia a los 12 meses es de tan sólo 2 (IC 95%: 1,3-3) y para alcanzar la remisión de cualquier tipo de crisis epiléptica es de 3 (IC 95% 2-5). Se ha estimado que la lobectomía temporal alcanza una tasa de remisión de crisis epilépticas y de retirada de FAES en el 25-30% y la remisión con tratamiento farmacológico en un 25-30% de los pacientes intervenidos ¹¹⁹⁻¹²¹. Existen indicadores de buen pronóstico: la edad temprana de la crisis, el comienzo de la crisis en el lóbulo temporal medial, la presencia de esclerosis mesial temporal o la identificación de lesión tisular desde un punto de vista histopatológico y un menor tiempo de evolución ⁸⁶.

La mayoría de los programas de cirugía de la epilepsia se centran en la cirugía del lóbulo temporal. A nivel global, la cirugía de epilepsia del lóbulo temporal es la que tiene mayor tasa de éxito. Los resultados del tratamiento quirúrgico de la epilepsia extratemporal no son tan buenos, siendo de un 60% de pacientes libres de crisis si la epilepsia está asociada a la presencia de una lesión circunscrita ¹²² **(Figura 8)**.

Procedimiento	Libres de crisis
Síndromes tratables quirúrgicamente	
Epilepsia temporal medial (<i>Amigdalohipocampectomia sin/con lobectomia temporal anterior</i>) ^{118,120}	70-80%
Epilepsias neocorticales con lesión única circunscrita	
Temporales ¹²²	70-80%
Extratemporales ¹²²	60-70%
Hemisferectomia funcional ¹²³	69-80%

Figura 8: Resultados de la cirugía de la epilepsia en cuanto a pacientes libres de crisis

Cuando no es posible una cirugía resectiva, se puede recurrir a procedimientos de cirugía paliativa como la callosotomía, la transección subpial o a sistemas de estimulación cerebral profunda o del nervio vago.

La estimulación del nervio vago (VNS) es una opción terapéutica eficaz en el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria que no son candidatos o no desean someterse a un procedimiento resectivo cerebral. El tratamiento fue aprobado por la Food and Drug Administration para adultos y adolescentes con epilepsia focal refractaria mayores de 12 años. Esta indicación se basó en el resultado de 2 ensayos multicéntricos aleatorizados con un grupo control activo (estimulación a baja intensidad) y doble ciego. En el estudio EO3 se incluyeron 114 pacientes con crisis focales. El grupo de estimulación a alta intensidad presentó una reducción media de la frecuencia de crisis (24,5% vs 6,1%) y mayor proporción de pacientes respondedores (reducción >50% de la frecuencia de crisis) (31% vs 13 %) que el grupo control¹²⁴.

En el estudio EO5¹²⁵ se incluyeron 199 pacientes con crisis focales. El grupo de estimulación a alta intensidad presentó una reducción media de la frecuencia de crisis (28 % vs 15%) y mayor proporción de pacientes con reducción mayor del 75% de la frecuencia de crisis (11% vs 2 %) que el grupo control.

En estudios no controlados durante 12 meses la reducción de la frecuencia de crisis fue del 45% y la proporción de pacientes con reducción de la frecuencia de crisis mayor del 75% fue del 20 % ¹²⁶⁻¹²⁹. Estos resultados deben ser interpretados con precaución por la ausencia de grupo control y por el efecto de la modificación de los tratamientos farmacológicos en algunos de los estudios. Existen trabajos que también evidencian efectividad del VNS en pacientes con epilepsias generalizadas. En un estudio ¹³⁰ que incluyó 24 pacientes con epilepsia generalizada refractaria de causa genética hubo una reducción del 46% de la frecuencia media de crisis a los tres meses.

Estos resultados han sido replicados en otros trabajos ¹³¹.

En pacientes con encefalopatías epilépticas como el síndrome de Lennox-Gastaut existen diferentes publicaciones que objetivan buenos resultados tras la VNS con una reducción mayor del 50% de la frecuencia de crisis en 2 de cada 3 pacientes, una disminución de la duración de las crisis, mayor efectividad en el control de las crisis tónicas o atónicas y retirada media de 1 de los fármacos utilizados por los pacientes ¹³².

Es un procedimiento con buena tolerabilidad con efectos secundarios que disminuyen con el tiempo de tratamiento y con la modificación de los parámetros de estimulación ¹²⁶. La disminución del número de fármacos y consecuentemente de los efectos adversos impacta favorablemente en la calidad de vida y el estado de ánimo ¹³³⁻¹³⁷.

1.6. COSTE SOCIOECONÓMICO DE LOS PACIENTES CON EPILEPSIA

Un estudio realizado en Europa en 2012 ¹³⁸ reportó un coste socio-económico anual por paciente con epilepsia en Europa de 5.221 euros y la carga socioeconómica de la epilepsia en Europa es 13.800 millones de euros en el año 2012 siendo

1 ■ INTRODUCCIÓN

una de las patologías neurológicas con un mayor impacto económico por su alta prevalencia en la población general.

En una publicación sobre costes de enfermedades neurológicas realizado en España en 2014 ¹³⁹ evidenció que los pacientes con epilepsia suponen un coste medio por paciente-año de 7.180 euros (66% costes directos, 9% de costes directos no sanitarios, 25% de costes indirectos) con un impacto de 1.618 millones de euros sobre el sistema sanitario.

El aumento del coste anual por paciente en comparación con el estudio europeo de Olesen *et al.* ¹³⁸ publicado dos años antes se debió a un incremento de los costes directos relacionados principalmente por el uso de nuevos FAES y en menor medida por la asistencia médica. El coste de los FAES y el mayor uso de los nuevos FAES se ha reportado también en otras publicaciones. Un trabajo publicado en 2004 en España, mostró que la factura de los FAES fue es de 109 millones de euros (1,36% de la factura total en España), con una tendencia al alza respecto a los años anteriores. Este aumento se relaciona de nuevo con un incremento en el uso de FAES de nueva generación con un mayor coste que los FAE clásicos ¹⁴⁰. Estudios posteriores en 2017 ¹⁴¹ y 2018 ¹⁴² han demostrado que los nuevos FAES pueden ser coste-efectivos comparados con los FAES clásicos por la menor frecuencia de efectos adversos.

En Europa ¹⁴³ se estimó que el coste sanitario anual de un paciente con epilepsia refractaria fue de 12.925-16.639 euros. Este coste anual contabilizó los costes indirectos, pero su grueso proviene principalmente del tratamiento farmacológico y de la hospitalización.

En nuestro país, el coste socio-económico medio anual de un paciente con epilepsia refractaria se ha estimado entre 4.964-6672 euros en el estudio ESPERA ¹⁴⁴ y

6.838-8100 euros en el estudio LINCE⁸⁷. El estudio ESPERA valoró únicamente los costes directos, sin embargo, el estudio LINCE contabilizó también los costes indirectos asociados a la productividad laboral de los pacientes, la necesidad de cuidadores o la muerte prematura, que representa un 25% del coste total. Esta diferencia metodológica podría explicar la diferencia entre los estudios.

Si comparamos el estudio LINCE⁸⁷ con el europeo¹⁴³, la diferencia se fundamenta en la mayor tasa de hospitalización (53% vs. 20%) y, consumo de FAES (2,7 vs. 2,2), y un mayor uso de nuevos FAES con un mayor coste. En el estudio de Strzelczyk *et al.*¹⁴³ publicado en el 2017 el 20 % de los pacientes tomaban Lacosamida a diferencia del estudio Lince¹⁴⁴ realizado 10 años antes cuando todavía no se había comercializado esa medicación (se inició su uso en España en 2008-2009).

En España, el paciente con epilepsia refractaria presenta una mayor carga socio-económica frente al paciente con epilepsia controlada con un coste adicional anual por paciente de alrededor de 2.000 euros¹⁴⁴ con respecto a los pacientes controlados. Esta diferencia se debe fundamentalmente al coste de los FAES y de las hospitalizaciones. También contribuye, aunque en menor medida, el coste asociado a las visitas al médico especialista y a los procedimientos de diagnóstico ambulatorios. La carga adicional del coste de los cuidadores supone solo el 4% de la diferencia entre pacientes no controlados y los respondedores¹⁴⁴.

Justificación del estudio

2

Esta tesis pretende analizar de forma multidimensional la MPVEEG comparada con continuar el tratamiento farmacológico en pacientes remitidos por epilepsia refractaria. La perspectiva multidimensional aborda el análisis en términos de **1) seguridad**, identificando aquellos factores clínicos que pueden contribuir a disminuir las complicaciones médicas durante la realización del estudio, en términos de **2) efectividad clínica**, analizando el impacto clínico de la MPVEEG sobre la salud del paciente en relación al diagnóstico de certeza y su efecto sobre la remisión de crisis, en términos de **3) eficiencia**, elaborando una **evaluación económica**¹⁴⁵, y en términos de **4) viabilidad**, a través de un análisis de **impacto presupuestario**.

La información que se desprende de esta tesis debe ser útil para guiar la toma de decisiones sobre la financiación e implantación de MPVEEG en unidades de epilepsia en España que contribuyan a una atención sanitaria individualizada y una mejor calidad asistencial del paciente remitido por epilepsia refractaria.

Hipótesis

3

HIPÓTESIS 1

El procedimiento diagnóstico de la MPVEEG es una herramienta diagnóstica segura con una tasa menor del 10 % de efectos adversos asociados.

HIPÓTESIS 2

La monitorización video-EEG prolongada es una tecnología sanitaria efectiva en el diagnóstico de certeza y permite un cambio en el diagnóstico o en el tratamiento en alrededor del 50% de los pacientes remitidos. El grupo que cambia de diagnóstico presenta una mayor reducción de la frecuencia de crisis y del uso de recursos, tanto del consumo de FAES como de las consultas a urgencias y un mejor estado de salud al año frente a los pacientes sin cambio en el diagnóstico.

El tiempo de evolución de la epilepsia hasta la MPVEEG afecta al beneficio obtenido por la tecnología.

HIPÓTESIS 3

La MPVEEG es una herramienta diagnóstica coste-efectiva frente al tratamiento farmacológico en pacientes remitidos por epilepsia refractaria desde la perspectiva hospitalaria.

HIPÓTESIS 4

El uso de la MPVEEG frente a tratamiento farmacológico y acceso restringido a la MPVEEG en pacientes con epilepsia refractaria en España supone un impacto presupuestario inicial que se reduce de forma significativa tras el primer año.

Objetivos



4

OBJETIVO 1

Evaluar las complicaciones médicas y los factores de riesgo asociados a la MPVEEG de los pacientes remitidos por epilepsia refractaria.

OBJETIVO 2

Evaluar la efectividad clínica de la MPVEEG en términos de diagnóstico de certeza, precisión terapéutica y evolución clínica al año en pacientes remitidos por epilepsia refractaria.

OBJETIVO 2.1.

Determinar la relación entre tiempo de evolución hasta el acceso a la MPVEEG y el beneficio de la tecnología en la evolución clínica de los pacientes remitidos por epilepsia refractaria

OBJETIVO 3

Analizar el coste-efectividad de la monitorización video-EEG prolongada frente al tratamiento farmacológico en pacientes con epilepsia refractaria.

OBJETIVO 4

Analizar el impacto presupuestario de la monitorización Video-EEG prolongada en todos los pacientes con epilepsia refractaria en España en comparación con seguir con tratamiento farmacológico y acceso restringido a la monitorización Video-EEG prolongada.

Material y Métodos

5

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en la unidad multidisciplinar de epilepsia del Hospital Germans Trías i Pujol (HGTiP) de Badalona, un centro público que presta atención sanitaria de alta complejidad a 800.000 personas que viven en el Barcelonés Nord y en el Maresme, así como a algunos ciudadanos de otros territorios catalanes en ciertas patologías, en las que es referencia para 1.200.000 habitantes.

El centro está gestionado por la gerencia territorial Metropolitana Nord del Institut Català de la Salut (ICS), que también es responsable de la atención primaria del Barcelonés Nord, el Maresme, el Vallés Oriental y el Vallés Occidental.

El HGTiP es, a su vez, hospital general básico para más de 200.000 personas de Badalona y de varios municipios de su entorno (**Figura 9**).



Figura 9: Hospital Germans Trías i Pujol en Badalona

La Unidad Multidisciplinar de Epilepsia (UME) del HGTIP forma parte del Servicio de Neurología y del Departamento de Neurociencias del centro y participa en la Unidad Funcional de Cirugía de Epilepsia acreditada por el CatSalut tras la ordenación del terciarismo en Cataluña en la evaluación diagnóstica y el tratamiento quirúrgico de los pacientes con epilepsia refractaria (**Anexo 1a y 1b**).

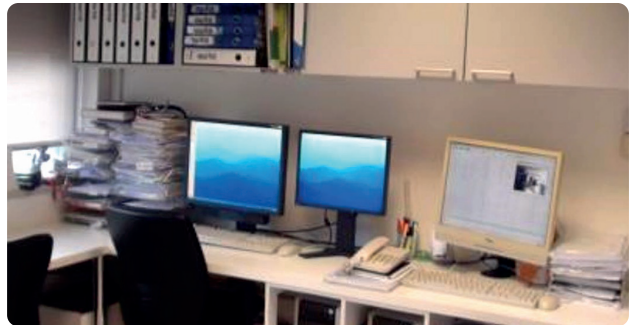
5 MATERIAL Y MÉTODOS

Sus resultados son presentados y revisados anualmente por la gerencia del hospital y por el CatSalut. La UME esta compuesta por profesionales de diferentes especialidades.

Está coordinada por un neurólogo epileptólogo acreditado por la Sociedad Española de Neurología (SEN) para la interpretación de registros video-EEG prolongados y con experiencia en la selección del candidato quirúrgico y también forman parte del equipo multidisciplinario tres neurólogos adscritos a la unidad de epilepsia, un neurorradiólogo, dos neurocirujanos, un médico especialista en medicina nuclear, un neuropsicólogo, un psiquiatra, una enfermera responsable de la supervisión del paciente durante la hospitalización y de la inyección del SPECT ictal y una técnico en epilepsia que se encarga de la gestión de pacientes, del montaje y de la adquisición óptima del registro.



Habitación 707



Despacho UME



Despacho UME



Caja de entradas Deltamed 64 canales

Figura 10: Habitación para la MPVEEG y equipamiento

La UME del HGTiP dispone de una unidad para MPVEEG con una habitación individual en la planta de neurología donde se encuentran instaladas dos cámaras (con autofocus e infrarrojos), micrófono, pulsador del paciente y un sistema video-EEG con caja de entradas de 64 canales. En la habitación anexa se encuentra la sala de registro que integra 2 estaciones de revisión para el análisis y la gestión y una estación de adquisición video-EEG, poligrafía y video digital (**Figura 10**).

5.2. SUJETOS DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional de los pacientes remitidos por epilepsia refractaria evaluados de forma seriada y consecutiva en la UME que ingresaron para MPVEEG desde noviembre de 2007 hasta mayo de 2017. El diseño del estudio fue un antes-después y se realizó la comparación de las variables respuesta en el periodo basal y al año tras la MPVEEG. En caso de que el paciente hubiera sido monitorizado en más de una ocasión para valoración quirúrgica se seleccionó el último registro y en el caso de que no fueran concluyentes se seleccionó el primer estudio.

Todos los pacientes fueron valorados en una primera visita ambulatoria por neurólogos de la UME para determinar indicación MPVEEG.

5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad del paciente entre 18 y 80 años
- Diagnóstico de sospecha de epilepsia refractaria de acuerdo con los criterios de la ILAE.

5.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Presencia de trastorno psiquiátrico que condicionara la MPVEEG
- Diagnóstico de certeza de un único tipo de episodio compatible con CPNE
- Paciente que no consintiera la reducción de FAES para el registro de crisis o la abstinencia en el consumo tabáquico durante la MPVEEG

5.5. ORGANIGRAMA Y CRONOGRAMA DE LA MPVEEG Y ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS RELACIONADAS

a) **MPVEEG con equipo Deltamed de 64 canales (Figura 11)** con colocación de electrodos según el sistema 10/20 con electrodos adicionales 10/10 en región frontotemporal (Figura 12) durante un mínimo de 5 días y un máximo de 7 días con la participación de un técnico de epilepsia que revisaba de forma periódica el montaje y registraba los episodios, personal de enfermería encargado de los cuidados del paciente y de la inyección del SPECT y el neurólogo responsable que supervisaba la reducción de los FAES, revisaba las posibles complicaciones diariamente y elaboraba el informe.

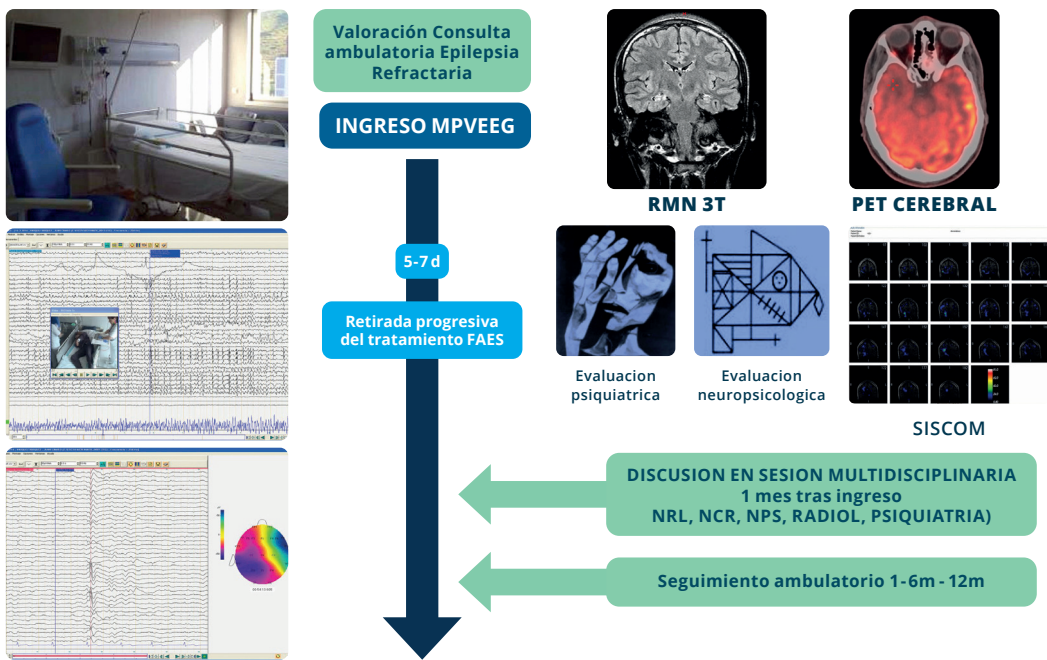


Figura 11: Ingreso cronograma y estrategias diagnósticas relacionadas

MPVEEG: Monitorización video-EEG prolongada; **NRL:** Neurología; **PSQ:** Psiquiatría; **NCR:** Neurocirugía; **RMN:** Resonancia magnética nuclear; **PET:** Tomografía por emisión de positrones; **SPECT:** Tomografía computerizada por emisión de fotón único; **SISCOM:** Substracción del SPECT ictal e interictal co-registrada con Resonancia magnética

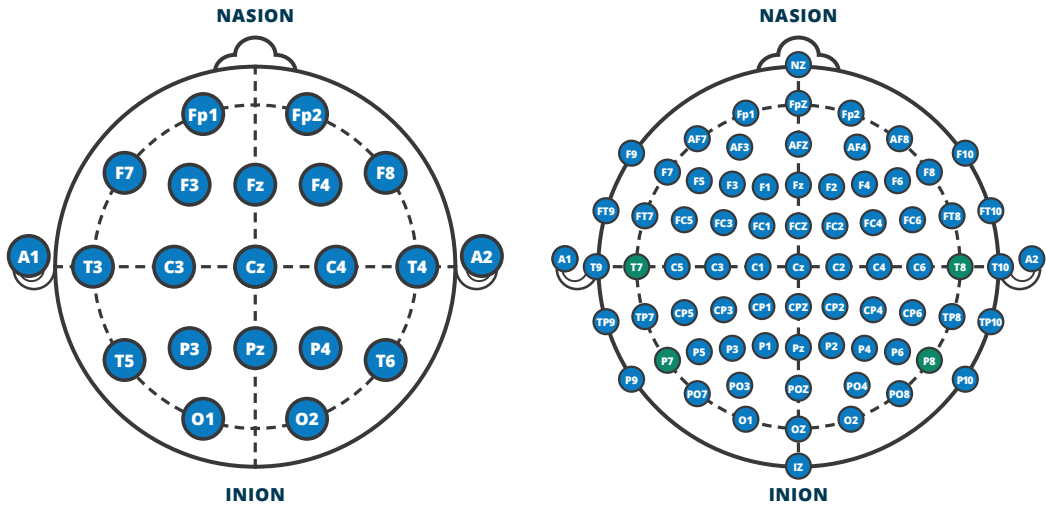


Figura 12: Colocación de electrodos según sistema internacional 10-20 (izquierda) o con registros adicionales según sistema internacional 10-10.

b) RMN cerebral de 1.5 T Philips Intera con fecha de instalación 20 Octubre 1999 y última actualización en febrero 2019. Protocolo específico de epilepsia: *Localizador*; *Axiales angulados temporal*: T2W_TSE TRA 4mm, FLAIR_long TR+SPIR 4mm, T1W_TSE TRA 4mm; *Coronales angulados con temporal*: T1W_IR COR 3mm, FLAIR_Long TR COR 3mm, T2W_TSE COR 3mm; *Angulados con cuerpo calloso*: T2W_FFE TRA 4mm, DWI_og TRA 4mm. **RMN cerebral 3 T Siemens Verio** con fecha de instalación 21 de diciembre del 2011. Protocolo específico de epilepsia: *Localizador*: T2 HASTE SAG LOC. *Axiales angulados temporal*: T2TSE TRA, T2 TIRM TRA DARK FLUID 3 mm (FLAIR); *Coronales angulados con temporal*: T1MPR COR ISO 1mm, COR FLAIR 3D 1mm, T1TIR COR 2mm, T2TSE COR 2mm; *Angulados con cuerpo calloso*: SWI T2 TRA 2mm, EP2D DIFF 4mm; *Sin angulación temporal (cogiendo temporales)*: EP2D TRA PASL de 8 mm. Todos los pacientes a partir del año 2012 disponían de RMN cerebral de 3 Teslas.

c) Estudio Neuropsicológico que incluía un test adaptado de dominancia manual, CI reducido (subtest WAISS-III), estudio de memoria verbal (memoria lógica y lista de aprendizaje auditivo-verbal de Rey), estudio de memoria visual (dibujos, figura compleja de Rey, test de caras), estudio del lenguaje (test de denominación de Boston, fluencia verbal fonética y semántica),

5 MATERIAL Y MÉTODOS

estudio de funciones ejecutivas (test de dígitos, test del brazo A/B), estudio de funciones motoras (Grooved pedboard), prueba de simulación (Rey Malinger Test) y estado del ánimo (Escala de Hamilton para depresión).

4) Valoración psiquiátrica para valoración de comorbilidad psiquiátrica concomitante e inicio y optimización de tratamiento.

5) Test de Calidad de vida según la escala QOLIE-10 (Anexo 2)

Encuesta tipo Likert constituida por 11 ítems, con 5 niveles cada ítem (1 mínimo – 5 máximo). Pondera el estado de salud en relación con la preocupación del paciente por las crisis, las alteraciones cognitivas o efectos secundarios producidos por la medicación y el estado de salud en general y ha sido validada para la población epiléptica española¹⁴⁶. Se obtiene un resultado que es ponderado (**Figura 13**).

Valores cercanos a 0 indicarán peor calidad de vida subjetiva y valores cercanos a 100 indicarán buena calidad de vida subjetiva.

$$\text{Calidad de vida ponderada} = 100 - \frac{\text{Valor máximo posible} - \text{Valor mínimo posible}}{\text{Valor obtenido} - \text{Valor mínimo posible}} \times 100$$

Figura 13: Formula para la ponderación escala QOLIE 10

6) Estudio SISCOM con gammacámara GE Discovery MN/CT 670 ES.

Se realizó SPECT ictal tras la CE durante la MPVEEG y SPECT interictal una semana después con cofusión de la RMN cerebral. En el procesado se utilizó el programa Focus DET.

7) Estudio PET cerebral con equipo Siemens Biograph

8) Control ambulatorio al mes del ingreso en que se informa del diagnóstico de certeza y de la recomendación terapéutica. (**Figura 14**. Flujo de decisión tras la MPVEEG)

9) Control ambulatorio a los 6 meses y al año del ingreso para valorar respuesta al cambio diagnóstico y/o terapéutico. Se realiza anamnesis sobre la frecuencia de crisis, los FAES y se vuelve a evaluar la calidad de vida mediante el QOLIE-10. La información derivada de la consulta a los 6 meses solo se ha utilizado para el análisis de costes unitarios, pero no

para el estudio de efectividad clínica en el que se utilizaron los datos al año del ingreso de acuerdo con el diseño del estudio.

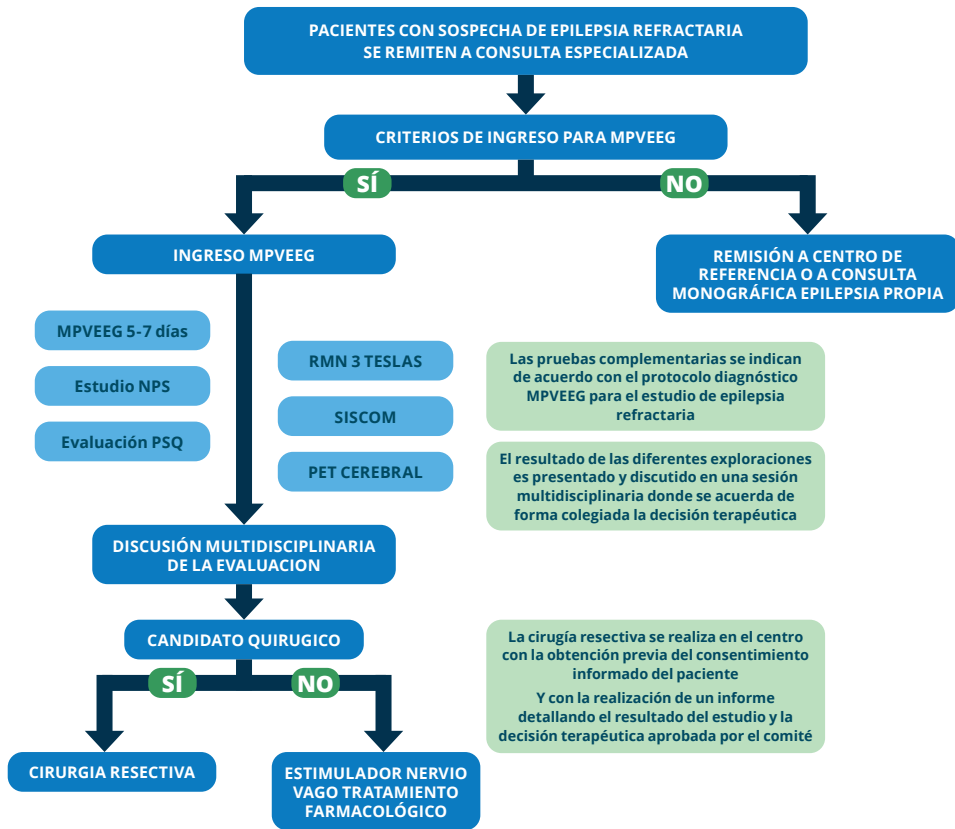


Figura 14: Flujo de decisión tras la MPVEEG

MPVEEG: Monitorización Video EEG prolongada; **NRL:** Neurología; **PSQ:** Psiquiatría; **NCR:** Neurocirugía; **RMN:** Resonancia magnética nuclear; **PET:** Tomografía por emisión de positrones; **SPECT:** Tomografía computerizada por emisión de fotón único; **SISCOM:** Substracción del SPECT ictal corregistrada con Resonancia magnética

5.6. VARIABLES DEL ESTUDIO ANTES-DESPUÉS DE EFECTIVIDAD CLÍNICA

Las diferentes variables aparecen agrupadas en la siguiente tabla.

VARIABLES DEMOGRAFICAS	VARIABLES CLINICAS Pre MPVEEG	VARIABLES RESULTADOS Post MPVEEG
Edad Sexo	Tipo de Epilepsia Etiología Presencia de lesión RMN cerebral Tiempo de evolución Frecuencia de crisis basal Nº de FAES basal Nº consultas UCIAS basal QOLIE 10 ponderado basal	<p>Toda la muestra</p> <p>Nº y tipo CE MPVEEG Días de Hospitalización Complicaciones relacionadas Cambio diagnóstico Cambio terapéutico Diagnóstico certeza</p> <p>Grupo Epilepsia certeza</p> <p>Proporción Epilepsia certeza Frecuencia de CE 12 meses Proporción Libres de CE (LCE) Proporción de Persistencia de Crisis (PCE) Nº de FAES 12 meses Nº consultas UCIAS 12 meses QOLIE 10 ponderado 12 meses</p> <p>Grupo Cirugía resectiva</p> <p>Proporción de pacientes seleccionados Escala de Engel al año y a los 2 años.</p> <p>Grupo VNS</p> <p>Proporción de pacientes seleccionados Proporción LC al año y 2 años tras MPVEEG-VNS Proporción de PC año y 2 años tras MPVEEG-VNS</p> <p>Grupo FPNE</p> <p>Proporción CPNE Proporción seguimiento psiquiátrico Frecuencia de CPNE 12 meses Proporción LCPNE 12 meses Proporción PCPNE 12 meses Nº de fármacos psiquiátricos 12 m Nº de FAES 12 meses Nº consultas UCIAS 12 meses QOLIE 10 ponderado 12 meses</p>

Tabla 2: Descripción de las diferentes variables del estudio de efectividad clínica

FAES: Fármacos anticrisis epilépticas; **MPVEEG:** Monitorización prolongada video-EEG;

LCE: Libres de crisis epilépticas; **LCPNE:** Libres de crisis psicógenas no epilépticas;

LC: Libre de cualquier tipo de crisis; **PCE:** Presencia de crisis epilépticas;

PCPNE: Presencia de crisis psicógenas no epilépticas; **PC:** Presencia de cualquier tipo de crisis; **UCIAS:** Urgencias

5.7. METODOLOGIA OBJETIVO 1

5.7.1. *Complicaciones médicas y factores asociados durante la MPVEEG*

La determinación de las complicaciones durante el ingreso se basó en los resultados del cuestionario para identificar las complicaciones presentadas en la MPVEEG de Shafer *et al.*¹⁴⁷. En base a los resultados de este estudio, se evaluó la incidencia de lesión traumática (caídas con o sin lesiones o fracturas), estatus epiléptico, psicosis postictal o interictal, trastornos cardiorrespiratorios y SUDEP (Muerte súbita relacionada con epilepsia) en los pacientes ingresados para MPVEEG en nuestro centro.

El estatus epiléptico convulsivo se definió como una crisis convulsiva de más de 5 minutos o la incapacidad de recuperar la conciencia entre dos convulsiones consecutivas^{148,149}. El estatus epiléptico no convulsivo se definió como la actividad convulsiva continua sin signos motores de más de 10 minutos de duración^{150,151}.

Para analizar los factores clínicos asociados con la aparición de complicaciones, todas las variables se compararon estadísticamente entre pacientes con y sin complicaciones durante el ingreso. Se revisó que se cumplieran las condiciones de aplicabilidad de cada prueba.

Se realizó el análisis descriptivo de las principales variables. Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar para variables con distribución normal y como mediana y rango intercuartil 25-75 para las variables con distribución no normal. La prueba de Chi-cuadrado se utilizó para comparar variables categóricas, la prueba T de Student para comparar variables continuas con distribución normal y el test de U de Mann-Whitney (no paramétrico) para comparar variables continuas sin distribución normal. Se realizó un análisis univariante para analizar las variables clínicas asociadas a la presencia o ausencia de complicaciones y un análisis multivariante para analizar las variables que se asociaron de forma independiente con la presencia de complicaciones.

5 MATERIAL Y MÉTODOS

Para evaluar el número de crisis totales y generalizadas (crisis focales con evolución bilateral tónico-clónica y/o crisis generalizadas tónico-clónicas) relacionadas con una mayor probabilidad de complicaciones durante el ingreso, se calculó el área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic, o Característica Operativa del Receptor), que estimó la probabilidad de que un determinado número de CE totales y/o de CE generalizadas se asociara a un mayor riesgo de complicaciones durante el ingreso. El índice de Youden se calculó para identificar el punto de corte que optimizaba la sensibilidad y la especificidad para la predicción de resultados.

En todos los casos, la significancia estadística se estableció en $p \leq 0,05$.

Los datos fueron registrados y analizados utilizando SPSS versión 25.0. Chicago IL.

5.8. METODOLOGIA DEL OBJETIVO 2

5.8.1. Efectividad de la MPVEEG en el diagnóstico de certeza, precisión terapéutica y en la evolución clínica

Se define efectividad clínica como el grado en el que una intervención específica, un procedimiento, un régimen terapéutico o un servicio logran lo que se espera de él en circunstancias ordinarias de aplicación. Más específicamente la evaluación del balance entre el beneficio y riesgo de una intervención en un enclave clínico concreto utilizando medidas de resultado de importancia para el paciente. (INAHTA glossary 2006) ¹⁵², la medida de resultado utilizada en los trabajos publicados ^{95-97,99} aplicada a la MPVEEG es la proporción de pacientes que modifican el diagnóstico o el tratamiento tras el estudio.

Se realizó un análisis descriptivo de los pacientes remitidos por epilepsia refractaria para MPVEEG. Se compararon los pacientes según el diagnóstico de certeza tras la MPVEEG agrupándose en pacientes con epilepsia refractaria y pacientes

con FPNE. Se compararon diferentes variables entre ambos grupos (género, edad, tiempo de evolución, número de crisis durante el ingreso, cambio de diagnóstico, cambio de tratamiento, días de hospitalización, presencia de complicaciones, frecuencia de crisis mensual a los 12 meses, número de consultas a urgencias a los 12 meses). Se revisó que se cumplieran las condiciones de aplicabilidad de cada prueba.

Las variables categóricas se compararon utilizando el test Chi-cuadrado. Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar para variables con distribución normal y como mediana y rango intercuartil (percentil 25-percentil 75) para las variables con distribución no normal. Se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney para la comparación de variables continuas con distribución no normal para muestras independientes y la prueba T de Student para comparar variables continuas con distribución normal.

Para evaluar los factores clínicos asociados al cambio del diagnóstico tras la MPVEEG se realizó un estudio descriptivo del cambio diagnóstico en el total de la muestra. Posteriormente se compararon diferentes variables en función del cambio del diagnóstico tras la MPVEEG (género, edad, tiempo de evolución, tipo de epilepsia antes de MPVEEG, número crisis en UME, diagnóstico final tras MPVEEG, cambio terapéutico, LC (libre de crisis) y LCPNE (Libre de crisis psicógenas) a los 12 meses y la proporción de pacientes derivados para cirugía resectiva o para VNS. Las variables categóricas se compararon utilizando el test Chi-cuadrado. Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar para variables con distribución normal y como mediana y rango intercuartil (percentil 25 - percentil 75) para las variables sin distribución normal. Se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney para la comparación de variables continuas sin distribución normal para muestras independientes y la prueba T de Student para comparar variables continuas con distribución normal.

5 MATERIAL Y MÉTODOS

Para analizar el valor inherente de la MPVEEG (cambio diagnóstico) y su efecto en la evolución clínica de los pacientes derivados se compararon las diferentes variables (la frecuencia de crisis, el número de FAES, el número de consultas a urgencias y la calidad de vida ponderada) en el periodo basal y a los 12 meses entre el grupo en función del cambio diagnóstico (efecto grupo). Para evaluar el efecto tiempo se compararon cada grupo con su momento basal y con el seguimiento a los 12 meses tras la MPVEEG.

Para estudiar el efecto tiempo y grupo entre los pacientes evaluados en función del cambio de diagnóstico se calcularon variables diferencia (Frecuencia crisis basal - Frecuencia de crisis 12 meses; Número de FAES basal - Número de FAES 12 meses; Consultas urgencias basal - Consultas de urgencias 12 meses; Calidad de vida basal expresada QOLIE 10 ponderado - Calidad de vida 12 meses expresado QOLIE 10 ponderado) y se compararon entre los dos grupos.

Las variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartil (percentil 25-percentil 75) para las variables con distribución no normal. Se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney para la comparación de variables continuas con distribución no normal para muestras independientes y el test de Wilcoxon para muestras apareadas. Para las variables continuas con mediana de 0 se comunicó el resultado en la tabla como suma de mediana y rango.

Los datos fueron registrados y analizados utilizando SPSS versión 25.0. Chicago IL.

5.8.2. Relación del tiempo desde el inicio clínico hasta la MPVEEG y la evolución al año

Para evaluar la relación entre tiempo desde el inicio clínico hasta el acceso a la MPVEEG en la evolución al año, se realizó un estudio de correlación bivariada entre la variable tiempo de evolución y las variables diferencia: Cambio de la

frecuencia de crisis tras MPVEEG (Frecuencia de crisis basal-frecuencia de crisis 12 meses), Cambio número de FAES tras MPVEEG (Número de FAES basal-Número de FAES 12 meses), Cambio consultas a urgencias tras MPVEEG (Consultas urgencias basal – Consultas de urgencias 12 meses); Cambio de Calidad de Vida tras MPVEEG (Calidad de vida basal expresada QOLIE 10 ponderado-Calidad de vida 12 meses expresado QOLIE 10(ponderado). Se revisó que se cumplieran las condiciones de aplicabilidad de las pruebas.

Se aplicó el test de Spearman bilateral. Se calculó el coeficiente de correlación R comprendido entre -1 y 1. Un coeficiente +1 indica una relación positiva perfecta, un coeficiente de -1 indica una relación negativa perfecta y un coeficiente de 0 indica la ausencia de relación. El coeficiente de correlación $\pm 0,1$ representa una magnitud pequeña, $\pm 0,3$ representa magnitud mediana y $\pm 0,5$ una gran magnitud. Se presentaron los resultados mediante gráficos de dispersión para cada una de las correlaciones realizadas.

Para realizar los análisis de los datos se utilizó el software estadístico SPSS 25.0.Chicago IL.

5.9. METODOLOGIA DEL OBJETIVO 3

5.9.1. Análisis coste-efectividad de la MPVEEG frente al tratamiento farmacológico

Se realizó una evaluación económica, de acuerdo con las guías publicadas^{153,154}, comparando los costes y los resultados en salud derivados de la MPVEEG como alternativa para el diagnóstico de certeza y la optimización terapéutica (incluyendo la cirugía) frente a continuar con el tratamiento farmacológico en pacientes remitidos por epilepsia refractaria.

Se llevó a cabo un análisis coste-efectividad combinando los resultados estimados de costes y de salud de cada una de las alternativas a través de la Ratio de

5 MATERIAL Y MÉTODOS

Coste-Efectividad Incremental (RCEI), definido como el coste incremental dividido por la efectividad incremental entre las dos alternativas (MPVEEG o tratamiento farmacológico). El RCEI se comparó con el umbral coste-efectividad (umbral CE) de España¹⁵⁵.

El análisis se realizó desde la perspectiva del hospital considerando únicamente los costes directos sanitarios hospitalarios (Euros de 2018)¹⁶⁴⁻¹⁶⁵, y tomando como medida de resultado en salud los años de vida ajustados por calidad (AVAC). El horizonte temporal analizado se extiende hasta el final de la vida del paciente considerando ciclos anuales. Tanto los costes como la efectividad se descontaron a una tasa anual del 3%¹⁵⁶.

Para evaluar la robustez de los resultados del análisis coste-efectividad, se realizó un análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico.

Para la ejecución de los análisis se utilizó STATA y MS Excel.

Diseño del modelo de decisión

Se modificó y amplió el modelo publicado por Kitwitee *et al.*¹¹⁵ basado en el modelo de Burch *et al.*¹⁵⁷ como modelo de progresión de la epilepsia refractaria. Se diseñó un árbol de decisión junto con un modelo de Markov en el que se representó el curso de la enfermedad a corto y largo plazo respectivamente simulando una cohorte de 1000 pacientes con epilepsia refractaria.

Se construyó un árbol de decisión (**Figura 15**) para representar el primer año de evolución del paciente, junto con un modelo de Markov (**Figura 16**) para el resto de los años por ser el que mejor representa el curso de enfermedades crónicas en las que pueden ocurrir determinados estados de salud^{153,154}. Los estados de salud del modelo son definidos como libre de cualquier crisis (LC), la persistencia

de cualquier crisis (PC) y la muerte. Estos estados de salud son idénticos para cada una de las alternativas. El modelo asume que todos los pacientes parten del estado de PCE, y que el estado “muerte” es absorbente, es decir, una vez se entra en él ya no se puede salir.

El árbol de decisión (**Figura 15**) representa el desarrollo de la enfermedad durante el primer año en el que se opta por una de las dos alternativas, la MPVEEG o el tratamiento farmacológico. Después tras la MPVEEG, se realizará el diagnóstico de certeza de epilepsia. Si su zona epileptógena (ZE) está localizada, el paciente puede someterse a cirugía con un posible riesgo de muerte asociado a la intervención. Si la ZE del paciente no está localizada el paciente debe continuar con el tratamiento con FAES o puede ser candidato a la implantación de un VNS (estimulador del nervio vago). En el caso de que el paciente no presente epilepsia y se realice el diagnóstico de FPNE se optimizará el tratamiento farmacológico. En cualquiera de las opciones, al final del primer año el paciente puede encontrarse en uno de los tres estados de salud definidos anteriormente: LC PC, o la muerte.

El modelo de Markov (**Figura 16**) modeliza la evolución del paciente a partir del segundo año, una vez que ya se ha optado por una de las dos alternativas, MPVEEG o tratamiento farmacológico. En cada ciclo anual el paciente puede pasar de PC a estar LC, y viceversa, o morir. Si el paciente logra estar más de 2 años libre de crisis, puede experimentar una reducción en el consumo de FAES. Dado que esta situación conlleva un uso de recursos significativamente diferente, se ha distinguido esta característica en la (**Figura 16**) que representa el modelo de Markov.

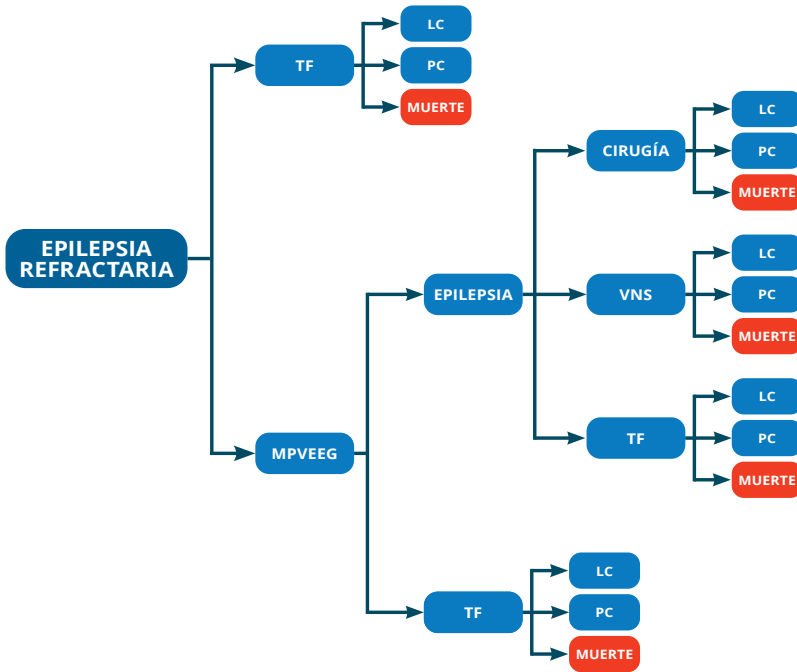


Figura 15: Descripción general del modelo del árbol de decisión.

MPVEEG: Monitorización prolongada video-EEG; **TF:** tratamiento farmacológico;

FPNE: Fenómenos paroxísticos no epilépticos; **LC:** Libre de cualquier crisis;

PC: Persistencia de cualquier crisis; **VNS:** Estimulador del nervio vago

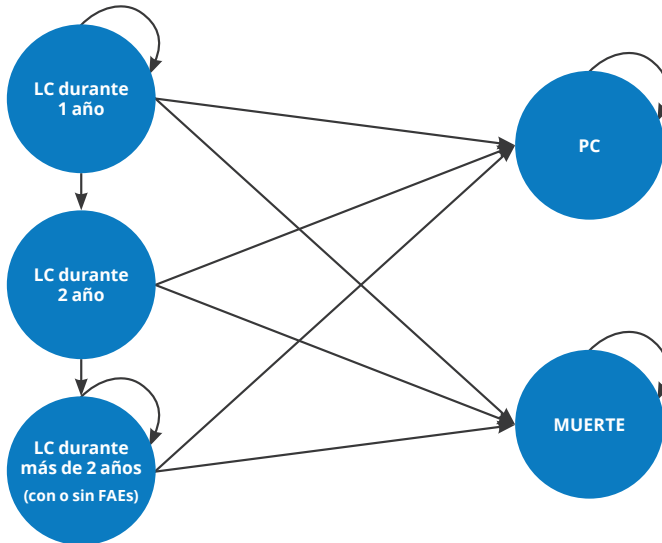


Figura 16: Descripción general del Modelo de Markov.

LC: Libre de cualquier crisis; **PC:** Presencia de cualquier crisis;

FAES: Fármacos anticrisis epilépticas

Probabilidades de transición

La diferencia en las probabilidades de transición entre las dos alternativas, MPVEEG y tratamiento farmacológico, está asociada a la efectividad de cada una de ellas y permiten calcular la reducción del riesgo relativo (RRR) de la MPVEEG frente al tratamiento farmacológico. En particular, para la MPVEEG, está asociada a la efectividad de cada una de las opciones posibles después de realizar la MPVEEG. En el grupo de pacientes con certeza de epilepsia: Cirugía, VNS o TF y en el grupo de pacientes con FPNE, con la optimización del tratamiento farmacológico tras el diagnóstico (bien sea con FAES o con fármacos psiquiátricos).

Las probabilidades de transición del primer año para la alternativa del MPVEEG provienen del ensayo clínico y están disponibles en la **Tabla 1**. Las probabilidades de transición para los siguientes años provienen de la literatura y se muestran en la misma tabla. Por su parte, la probabilidad de transición para la alternativa del TF proviene de la literatura y es constante para todos los años. Las probabilidades de transición en el grupo de FPNE provienen de la experiencia de expertos; no existen datos en la literatura.

La probabilidad de transición entre los estados considerados (LC y PC) varía según la alternativa considerada, MPVEEG o tratamiento farmacológico, pero también varía según el tiempo transcurrido después de la intervención; si el paciente se encuentra en el primer año de la intervención, en los cuatro años siguientes, o en el quinto año en adelante.

A las probabilidades de transición del árbol de decisión y del modelo de Markov descritas anteriormente, se han considerado también las proporciones de complicaciones después de las intervenciones quirúrgicas (transitorias o permanentes), y la proporción de pacientes que después de 2 años libre de crisis comienzan a abandonar progresivamente el consumo de fármacos antiepilépticos. La proporción de

5 MATERIAL Y MÉTODOS

complicaciones proviene del ensayo clínico y se muestra en la **Tabla 1** mientras que la proporción de abandono de los fármacos antiepilépticos se tomó de la literatura ¹²¹ siguiendo el estudio de Burch *et al.* ¹⁵⁷.

Mortalidad

La probabilidad de “muerte por cualquier otra causa” se ha calculado como la probabilidad de morir por cualquier otra causa de acuerdo a las tablas de mortalidad de 2018 publicadas por el Instituto Nacional de Estadística (INE). A esta probabilidad de transición se ha sumado el incremento de la tasa de mortalidad asociado a cada uno de los tratamientos (quirúrgico o no) y a cada uno de los estados de salud conside-

PROBABILIDADES DE TRANSICION				
	VALOR	ES	DP	FUENTE
TF (N=278)				
De LC a PC a partir del segundo año	0,254	0,0901	Beta	Choi 2008 ¹⁵⁸
De PC a LC tras primer año	0,075	0,05-0,1	Uniforme	Nair 2016 ¹⁵⁹
De PC a LC entre el segundo y quinto año	0,047	0,0102	Beta	Choi 2008 ¹⁵⁸
De PC a LC a partir del quinto año	0,016	0,0033	Beta	Choi 2008 ¹⁵⁸
MPVEEG (N=278)				
EPILEPSIA CERTEZA (n=222)				
TF (n=167) ^a				
De LC a PC a partir del segundo año	0,254	0,0901	Beta	Choi 2008 ¹⁵⁸
De PC a LC tras primer año	0,251	0,034	Beta	HGTIP
De PC a LC entre el segundo y quinto año	0,047	0,0102	Beta	Choi 2008 ¹⁵⁸
De PC a LC a partir del quinto año	0,016	0,0033	Beta	Choi 2008 ¹⁵⁸
CIRUGIA (n=28)				
De PC a LC tras primer año	0,786	0,0790	Beta	HGTIP
De PC a LC entre el segundo y quinto año	0,059	0,0258	Beta	Choi 2008 ¹⁵⁸
De PC a LC a partir del quinto año	0,02	0,0179	Beta	Choi 2008 ¹⁵⁸
De LC a PC entre el segundo y quinto año	0,056	0,0138	Beta	Choi 2008 ¹⁵⁸
De LC a PC tras el quinto año	0,042	0,0133	Beta	Choi 2008 ¹⁵⁸
Proporción complicaciones tras cirugía				
Transitorias (n=3)	0,180	0,0740	Beta	HGTIP
Permanentes (n=1)	0,036	0,036	Beta	HGTIP
VNS (n=27) ^a				
De PC a LC tras primer año	0,074	0,0510	Beta	HGTIP
De PC a LC entre el segundo y quinto año	0,047	0,0102	Beta	Choi 2008 ¹⁵⁸
De PC a LC tras quinto año	0,016	0,0033	Beta	Choi 2008 ¹⁵⁸

Complicaciones relacionadas con la implantación VNS				
Transitorias (n=1)	0,037	0,037	Beta	HGTIP
Permanentes (n=0)	0	0	Beta	HGTIP
CPNE (n=56)				
De PC a LC tras primer año	0,5	0,067	Beta	HGTIP
De PC a LC entre el segundo y quinto año	0,4	0,080	Beta	Opinión expertos
De PC a LC tras quinto año	0,1	0,020	Beta	Opinión expertos
De LC a PC entre? segundo y quinto año	0,6	0,12	Beta	Opinión expertos
De LC a PC tras el quinto año	0,3	0,06	Beta	Opinión expertos
INCREMENTO TASA DE MORTALIDAD				
	VALOR	ES	DP	FUENTE
TF				
LC	1,11	0,6	Log-normal	Choi 2008 ¹⁵⁸
PC	5,64	2,9	Log-normal	Choi 2008 ¹⁵⁸
MPVEEG				
TF^b				
LC	1,11	0,6	Log-normal	Choi 2008 ¹⁵⁸
PC	5,64	2,9	Log-normal	Choi 2008 ¹⁵⁸
CIRUGIA				
LC	1,11	0,32	Log-normal	Choi 2008 ¹⁵⁸
PC	5,42	0,95	Log-normal	Choi 2008 ¹⁵⁸
Mortalidad asociada a la cirugía				
Tasa de mortalidad asociada a la cirugía	0,002	0,0004	Beta	Choi 2008 ¹⁵⁸
VNS^b				
LC	1,11	0,6	Log-normal	Choi 2008 ¹⁵⁸
PC	5,64	2,9	Log-normal	Choi 2008 ¹⁵⁸
CPNE				
LC	1,11	0,6	Log-normal	Choi 2008 ¹⁵⁸
PC	5,64	2,9	Log-normal	Choi 2008 ¹⁵⁸
PROPORCIÓN PACIENTES SIN TF Y LC TRAS 2 AÑOS				
	0,16	0,03	Beta	Wieser 2003 ¹²¹

Tabla 3: Probabilidades de transición entre estados

Se muestran las probabilidades de transición entre estados de salud asociadas a las diferentes intervenciones.

TF: Tratamiento farmacológico; **LC:** Libre de crisis; **PC:** Presencia de crisis;

MPVEEG: Monitorización prolongada video-EEG; **ES:** Error estándar;

DP: Distribución de probabilidad; **HGTIP:** Hospital Germans Trías i Pujol;

a) Probabilidades de transición tras MPVEEG sin cirugía resectiva se asumen que son las mismas que continuar con tratamiento farmacológico; **b)** Incremento de la tasa de mortalidad con MPVEEG sin cirugía resectiva en el grupo de epilepsia de certeza se asumen que son los mismos que seguir con tratamiento farmacológico

Medida de resultados en salud. Años de Vida Ajustado por Calidad (AVAC).

Existen diversas formas de estimar los beneficios en salud de intervenciones sanitarias, pero la medida más comúnmente utilizada y recomendada en evaluaciones económicas son los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC).

Los AVAC son una medida de salud genérica que combina información sobre la esperanza de vida y la calidad de vida de los individuos (**Figura 16**). Al tratarse de una medida genérica de salud (es decir, no específica para una enfermedad concreta) nos permite una comparación transparente y generalizada de la relación de costes y beneficios de diferentes intervenciones y políticas sanitarias¹⁶⁰. Esta medida de salud se calcula normalmente siguiendo tres pasos: **1)** el primero consiste en la descripción de los estados de salud, generalmente a través de cuestionarios de salud que se centran en dimensiones genéricas, tales como la movilidad, el dolor, la ansiedad y el cuidado personal, **2)** el segundo paso consiste en asignarles a los estados de salud descritos un valor que representa las preferencias y la valoración de la sociedad, conocidos en el lenguaje económico como utilidades y se miden en una escala cardinal de 0-1, donde 0 indica muerte y 1 indica salud completa, y están basados en la teoría de la utilidad esperada¹⁶¹.

En algunos casos, se consideran valores negativos que representarían estados de salud peores que la muerte y, 3) por último, se combinan los valores de los estados de salud con el tiempo que pasa el individuo en dichos estados. Por ejemplo, si un individuo pasara 10 años en un estado de salud con una utilidad de 0,8, el número de AVAC serían $0,8 \times 10 = 8$ AVAC. La interpretación de 1 AVAC es equivalente a una “año de vida en salud perfecta”.

La **Figura 17** ilustra las ideas expresadas anteriormente. Se observa que el tratamiento C, que es el tratamiento que aporta mayor esperanza de vida (menor mortalidad), no es el mejor tratamiento en términos de calidad de vida. Por su

parte, los tratamientos A, B y la opción de no tratamiento, aportan igual esperanza de vida, pero diferente calidad de vida. El tratamiento que proporciona más AVAC al paciente, y por lo tanto, el mejor tratamiento de acuerdo a este criterio, será el que ocupe el área mayor por debajo de su curva¹⁶⁰.

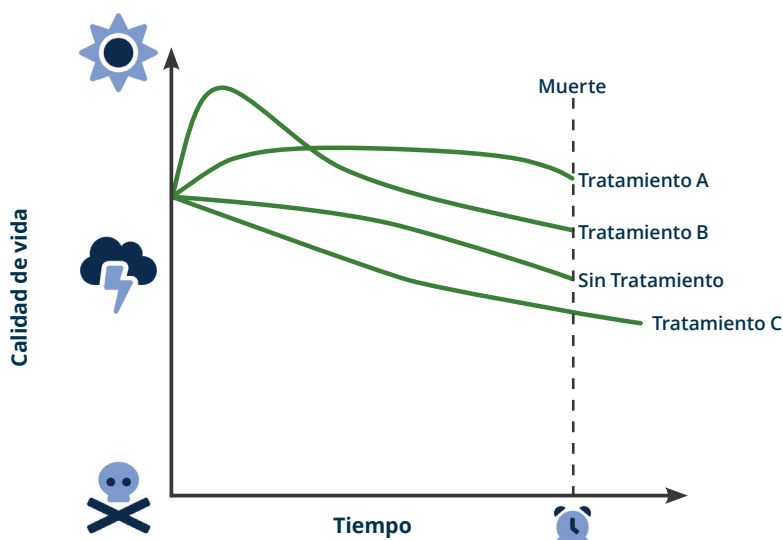


Figura 17: Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC)

Los resultados en salud en nuestro estudio se midieron por tanto utilizando AVAC. Para estimar el número de AVAC relacionados con cada alternativa, se operó de la siguiente manera. Se calculó la utilidad media de la población española (0,91), es decir, la valoración media de la salud de la población española, a través de las preferencias declaradas en la Encuesta Nacional de Salud de 2011 -12, la fuente más reciente que recoge información poblacional sobre el EQ-5D en España¹⁶². Por otro lado, se obtuvo de la literatura las desutilidades asociadas a los estados de salud (LC y PC) y a la alternativa elegida, bien sea la MPVEEG o el tratamiento farmacológico. La desutilidad se define como la valoración de la ausencia de salud declarada por las personas en los estados de salud ya mencionados (LC y PC), y habiendo pasado por las alternativas de tratamientos considerados (cirugía, VNS y tratamiento farmacológico). Estas desutilidades provienen de la literatura,

5 MATERIAL Y MÉTODOS

corresponden a población de Estados Unidos, están basadas en el cuestionario de calidad de vida EQ-5D-3L¹⁶³ y utilizadas por Burch *et al.*¹⁵⁷. La utilidad media de la población española y las desutilidades asociadas a estados de salud y tratamientos se presentan en la **Tabla 2**.

PROBABILIDADES DE TRANSICION				
	CASO BASE		ANÁLISIS PROBABILÍSTICO	
	Valor	Fuente	ES	Distribución
TF				
PC	0,21	Choi 2008 ¹⁶³	0,15	Beta
LC	0,00	Choi 2008 ¹⁶³	n.a.	n.a.
MPVEEG				
Cirugía resectiva				
Sin complicaciones				
PC	0,21	Asunción ^a	0,15	Beta
LC	0,00	Choi 2008 ¹⁶³	n.a.	n.a.
Complicaciones transitorias				
PC	0,22	Choi 2008 ¹⁶³	0,15	Beta
LC	0,01	Choi 2008 ¹⁶³	0,003	Beta
Complicaciones permanentes				
PC	0,31	Choi 2008 ¹⁶³	0,20	Beta
LC	0,2	Choi 2008 ¹⁶³	0,16	Beta
VNS				
PC	0,21	Asunción ^b	0,15	Beta
LC	0,00	Asunción ^b	n.a.	n.a.
TF				
PC	0,21	Asunción ^c	0,15	Beta
LC	0,00	Asunción ^c	n.a.	n.a.
FPNE				
PC	0,21	Asunción ^c	0,15	Beta
LC	0,00	Asunción ^c	n.a.	n.a.

Tabla 4: Desutilidades asociadas a estados de salud.

TF: Tratamiento farmacológico; **MPVEEG:** Monitorización video-EEG prolongada; **EE:** Error estándar; **LC:** Libre de crisis; **PC:** Presencia de crisis; **n.a.:** no aplica

a) La desutilidad de los pacientes con MPVEEG, cirugía sin complicaciones y con PC, se asumió igual a la desutilidad de los pacientes bajo tratamiento farmacológico crónico y con PC; **b)** La desutilidad de los pacientes con MPVEEG y VNS, se asumió igual a la desutilidad de los pacientes con cirugía resectiva; **c)** La desutilidad de los pacientes con MPVEEG y TF o FPNE, se asumió igual a la desutilidad de los pacientes bajo tratamiento farmacológico.

Uso de recursos y costes unitarios

En la **Tabla 5** se presenta los costes unitarios. La tabla de uso recursos se presenta en la sección resultados en la **Tabla 15**.

DIAGNOSTICO	COSTE €	FUENTE
MPVEEG	Adquisición: 55.000 ^a	ALMEVAN
	Operativo: 5.020	Departament Salut ¹⁶⁴
CONSULTAS URGENCIAS)	651	Departament Salut ¹⁶⁴
PRIMERAS VISITA NRL 1	148	Departament Salut ¹⁶⁴
PRIMERA VISITA NRL 2	148	Departament Salut ¹⁶⁴
SUCESIVAS NRL	69	Departament Salut ¹⁶⁴
PRIMERA VISITA PSQ	148	Departament Salut ¹⁶⁴
SUCESIVAS PSQ	69	Departament Salut ¹⁶⁴
PRIMERA VISITA NCR	148	Departament Salut ¹⁶⁴
SUCESIVAS NCR	69	Departament Salut ¹⁶⁴
PRIMERA VISITA ANESTESIA	148	Departament Salut ¹⁶⁴
RMN CEREBRAL	183	Departament Salut ¹⁶⁵
PET CEREBRAL	866	Departament Salut ¹⁶⁵
SISCOM%	418	Departament Salut ¹⁶⁵
CIRUGIA RESECTIVA	18.340	Departament Salut ¹⁶⁴
ESTIMULADOR VAGAL	16.864	Departament Salut ¹⁶⁴
COMPLICACIONES TRANSITORIAS ^b	2.763	Burch 2012 ¹⁵⁷
COMPLICACIONES PERMANENTES ^b	3.465	Burch 2012 ¹⁵⁷

Tabla 5: Costes unitarios procedimientos diagnósticos y visitas

MPVEEG: Monitorización video-EEG prolongada; **NRL:** Neurología; **PSQ:** Psiquiatría; **NCR:** Neurocirugía; **RMN:** Resonancia magnética nuclear; **PET:** Tomografía por emisión de positrones; **SPECT:** Tomografía computerizada por emisión de fotón único; **SISCOM:** Substracción del SPECT ictal corregistrada con Resonancia magnética

a) Basado en el ciclo de vida del MPVEEG (10 años) y el número de pacientes diagnosticados con MPVEEG anual (35 pacientes), el coste de adquisición MPVEEG atribuido al paciente es de 157 euros; **b)** Información no disponible para España.

Fuente del sistema nacional de salud del Reino Unido

El coste de los estados de salud del paciente asociados a cada alternativa diagnóstica y de tratamiento, se ha calculado como el coste de los recursos utilizados por el paciente en servicios asistenciales, pruebas diagnósticas y tratamiento. Para asignar el coste de adquisición de la MPVEEG a cada paciente, se calculó un

5 MATERIAL Y MÉTODOS

coste de adquisición por paciente, de acuerdo al número de pacientes diagnosticados al año con MPVEEG en el HGTIP (n=35), y considerando un ciclo de vida de la MPVEEG de 10 años, de manera conservadora.

Se debe señalar que cuando un paciente pasa a un LC, continua 2 años con tratamiento farmacológico, y a partir del tercer año se comienza una reducción progresiva de los FAES durante 2 años hasta eliminar el tratamiento por completo (a una tasa del 33% anualmente). En la **Tabla 6** se muestra el coste durante 12 meses de tratamiento con FAES y psiquiátricos **Tabla 7** según dosis media diaria estimada de acuerdo con la practica clínica.

FAES	DOSIS (mg) ^a	COSTE 12M Euros ^b
BRIVARACETAM	200	2100
CARBAMACEPINA	1.200	95,52
CLOBAZAM	60	113,04
CLONAZEPAM	1	27,48
ESLICARBACEPINA	1.200	3.366
ETOSUXIMIDA	750	197,28
FENITOINA	300	45,96
FENOBARBITAL	200	49,392
GABAPENTINA	1.800	1.163,88
LACOSAMIDA	400	2.676
LAMOTRIGINA	400	677,76
LEVETIRACETAM	3.000	1.944
OXCARBACEPINA	1.200	707,16
PERAMPANEL	8	2.088
PREGABALINA	600	814,32
PRIMIDONA	750	149,88
RETIGABINA	600	1.414,2
RUFINAMIDA	1.600	3.552
TIAGABINA	30	1.724,4
TOPIRAMATO	400	881,16
VALPROATO	1.500	182,28
VIGABATRINA	1.500	716,28
ZONISAMIDA	200	931,08

Tabla 6: Coste unitario del tratamiento con FAES

FAES: Fármacos anticrisis epilépticas; **mg:** miligramos

a) Dosis diaria estimada según práctica clínica; **b)** Cálculo del coste del tratamiento al año según costes oficiales que aparecen en la facturación de la receta electrónica¹⁶⁶

FAES	DOSIS (mg) ^a	COSTE 12M Euros ^b
AGOMELATINA	50	865,44
ALPRAZOLAM	1	30
AMITRIPTILINA	10	19,08
ARIPIPRAZOL	10	676,32
BROMAZEPAM	1,5	13,08
BUPROPION	150	195
CARBONATO LITIO	1.200	95,88
CITALOPRAM	20	61,44
CLOMIPRAMINA	100	130,44
CLORAZEPATO	20	36,72
DIAZEPAM	10	23,04
DULOXETINA	60	320,88
ESCITALOPRAM	30	210,36
FLUOXETINA	20	31,44
LEVOPROMAZINA	25	29,52
LORAZEPAM	2	20,64
MIRTAZAPINA	30	204,6
MOCLOBEMIDA	300	124,2
OLANZAPINA	5	317,28
QUETIAPINA	200	777,84
RISPERIDONA	6	297,84
SERTRALINA	100	139,92
TRAZODONA	100	38,04
VENLAFAXINA	150	229,8

Tabla 7: Costes unitarios con fármacos psiquiátricos

Aplicable sólo al grupo de pacientes con crisis psicógenas no epilépticas.

a) Dosis diaria estimada según práctica clínica siguiendo escenario conservador con los costes; **b)** Cálculo del coste del tratamiento al año según costes oficiales que aparecen en la facturación de la receta electrónica¹⁶⁶

Análisis de sensibilidad determinístico

Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico univariante y de escenarios de los parámetros con mayor incertidumbre. Esto supuso modificar los parámetros de manera individual y conjuntamente planteando tres escenarios diferentes.

Esta variación se realizó tomando los valores extremos de los parámetros respecto al valor medio. Las variaciones dependieron de la naturaleza de la variable y se recogieron en la **Tabla 18** de análisis de sensibilidad en el apartado de resultados.

5 MATERIAL Y MÉTODOS

En el análisis por escenarios, los tres escenarios propuestos supusieron una situación conservadora para la nueva tecnología. Los escenarios 1a y 2b consideraron una reducción y un aumento de los costes unitarios para probar la escalabilidad del estudio a otros contextos económicos. Los escenarios 2a y 2b, que asumieron variaciones basadas en el límite inferior y superior del IC 95% de las tasas de incrementos de mortalidad respectivamente, y los escenarios 3a y 3b, que consideraron lo mismo para las desutilidades, se propusieron para estudiar probar la robustez del modelo ante la incertidumbre de estos parámetros.

Finalmente, el escenario 4 fue conservador para el MPVEEG asumiendo un aumento del coste unitario (20%) de los procedimientos asociados al MPVEEG, de acuerdo con las guías de evaluación económica^{153,154}.

Análisis de sensibilidad probabilístico

Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico variando los parámetros del modelo de manera simultánea de acuerdo con las funciones de distribución que proponen las guías de evaluación económica en salud^{153,154}.

Se consideró la distribución beta para probabilidades de transición y utilidades; la distribución gamma para costes y la uniforme para el uso de recursos.

Se llevó a cabo 1.000 simulaciones de Monte Carlo representadas en el plano coste-efectividad. A partir de las simulaciones se representó la curva de aceptabilidad que muestra la probabilidad de aceptar la MPVEEG como tecnología coste-efectiva frente al tratamiento farmacológico para el umbral coste-efectividad (umbral CE) en España¹⁵⁵.

5.10. METODOLOGÍA DEL OBJETIVO 4

5.10.1. Análisis de impacto presupuestario

A diferencia del análisis de coste-efectividad que tiene en cuenta tanto los costes como los beneficios en salud incrementales del individuo medio para un horizonte temporal que abarca la esperanza de vida de los individuos, el análisis de impacto presupuestario desglosa año a año los resultados, considerando únicamente los costes incrementales y aplicándolos al conjunto de la población que se beneficia de la intervención. En este análisis no se aplica ningún descuento a los costes ni efectos futuros. Se calcularon los costes para cada cohorte empleando los resultados del modelo de coste-efectividad para el horizonte temporal definido.

Se realizó un análisis del impacto presupuestario del uso potencial de la MPVEEG en pacientes con epilepsia refractaria para un horizonte temporal de 6 años atendiendo a la naturaleza de los costes asociados de ambas alternativas. Mientras que el análisis de coste-efectividad tiene en cuenta tanto los costes como los beneficios en salud incrementales del individuo medio para un horizonte temporal que abarca la esperanza de vida de los individuos, el análisis de impacto presupuestario computa los costes anuales de cada alternativa para ofrecer los costes incrementales del conjunto de la población que podría beneficiarse de la nueva tecnología. Esto supone considerar la prevalencia de la epilepsia refractaria y añadir anualmente una nueva cohorte de pacientes de acuerdo con la incidencia de los pacientes con epilepsia.

Se calculó el coste anual y acumulado que supone la aplicación del tratamiento farmacológico y el acceso a la MPVEEG (29,4%)⁸⁷ a la cohorte anual de pacientes, que describe el escenario actual.

Por su parte, se realizó la misma operación suponiendo la implantación de la MPVEEG, que representa el nuevo escenario. Finalmente, se obtuvo la diferencia

5 MATERIAL Y MÉTODOS

anual y acumulada entre el escenario nuevo y el actual que representa el impacto presupuestario anual y el acumulado a lo largo del horizonte temporal. Se asumió una tasa de penetración de la MPVEEG del 100% y estable para todos los pacientes desde el primer año. De acuerdo con las guías de análisis de impacto presupuestario ¹⁶⁷, no se aplicó ningún tipo de descuento

Como plan de contingencia frente a la limitación de haber usado costes unitarios del Departament Salut ^{164,165} en lugar de costes unitarios medios a partir de los diferentes servicios regionales de salud, se realizó un análisis de sensibilidad de escenarios. El análisis propone dos escenarios asumiendo variaciones de los costes unitarios del 20%, de acuerdo a las guías de análisis de impacto presupuestario ¹⁶⁷, contemplando que los costes unitarios medios nacionales puedan ser inferiores o superiores, respectivamente, a los del Cataluña.

La **Tabla 8** recoge los parámetros utilizados en el análisis del impacto presupuestario.

PARÁMETRO	VALOR	FUENTE
Población española	47.100.396	INE 2019 ¹⁶⁸
Prevalencia epilepsia (1/1.000 h)	5,79	Serrano <i>et al.</i> 2015 ²³
Incidencia epilepsia (1/100.000 h)	45/100.000	Ngugi <i>et al.</i> 2011 ³²
Proporción epilepsia refractaria (%)	35	Cockerell 1995 ⁷⁰
Tasa de penetración (%)	100	Asunción
Numero de pacientes Epilepsia	272.711	Estimación propia
Numero de nuevos casos Epilepsia	21.195	Estimación propia
Numero de pacientes epilepsia refractaria	95.449	Estimación propia
MPVEEG en pacientes con epilepsia refractaria (%)	29,4	Sancho-Rieger 2008 ⁸⁷

Tabla 8: Inputs del análisis de Impacto presupuestario

h: Habitantes

Resultados

6

6.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA BASAL

Se incluyeron 278 pacientes a los que se les realizaron 335 registros de MPVEEG con seguimiento a los 12 meses, la tasa de reingresos fue del 20%. La distribución de los reingresos se encuentra detallada en la **Tabla 5**.

En la **Figura 18** se distribuye el total de la muestra tras la MPVEEG y se detalla la proporción de pacientes libres de crisis epilépticas (LC) y de CPNE (LCPNE) a los 12 meses del estudio en el total de grupos con excepción del quirúrgico resectivo y paliativo (VNS) cuya proporción es a los 12 meses del procedimiento terapéutico.

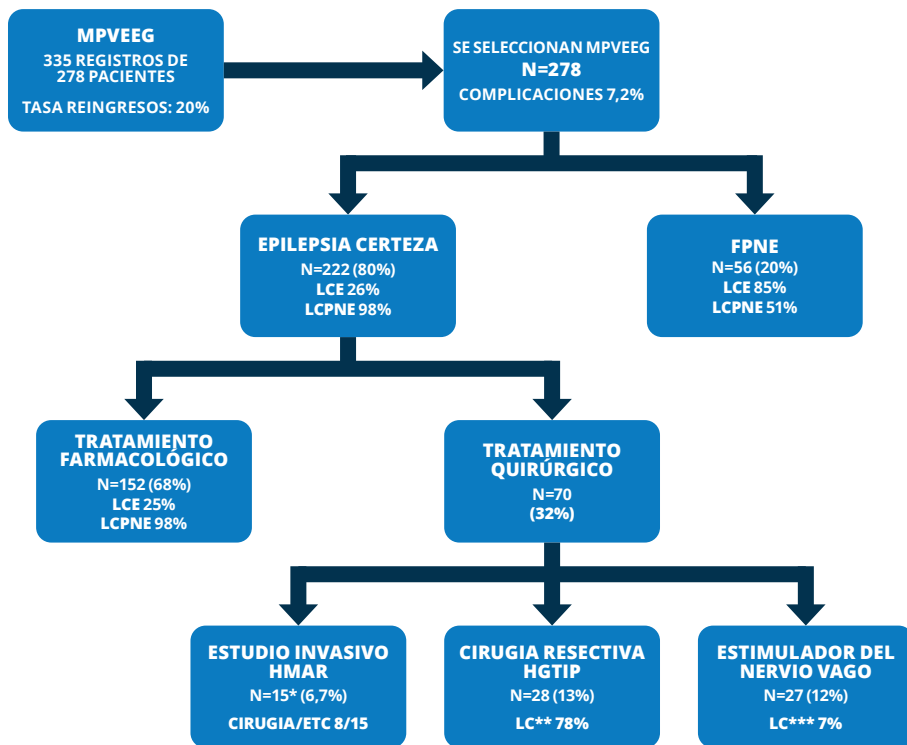


Figura 18: Distribución de los pacientes tras la MPVEEG, la tasa de complicaciones y la proporción libre de crisis.

LCE: Libres de crisis epilépticas; **LCPNE:** Libres de crisis psicógenas no epilépticas; **LC:** Libre de cualquier tipo de crisis; **ETC:** Electrotermocoagulación).

* Pacientes derivados para estudio invasivo que se realizo >1 año tras MPVEEG en nuestro centro; ** 12 meses tras la cirugía; *** 12 meses tras Estimulador del nervio vago.

6 RESULTADOS

El grupo de estudio invasivo integra a los pacientes que son derivados a otro centro más allá del año de la MPVEEG, periodo de seguimiento de esta serie. Por esa razón se incluyeron en el grupo de tratamiento farmacológico donde se ubican a los 12 meses tras la MPVEEG. En la **Tabla 9** aparecen las características descriptivas de nuestra muestra antes de la MPVEEG.

CARACTERISTICAS BASALES	n=278
Pacientes con 1 registro n (%)	272 (81,2)
Pacientes con 2 registros n (%)	49 (14,6)
Pacientes ≥3 registros n (%)	14 (4,2)
Género (Mujer) (%)	154/124 (55,4)
Edad (M, De)	40,22 (13,76)
Tiempo de evolución (Mdn, RI años)	16 (6-30)
Tipo de Epilepsia	
Epilepsia focal del lóbulo temporal n (%)	164 (59)
Epilepsia focal extratemporal n (%)	70 (25)
Epilepsia generalizada n (%)	19 (6,8)
Fenómenos no epilépticos n (%)	25 (9)
Etiología estructural n (%)	137 (49,6)
Lesión RMN n (%)	146 (52,5)
Tipo de lesión	
Esclerosis mesial n (%)	42 (28,77)
Malformación desarrollo cortical n (%)	30 (20,55)
Vascular n (%)	27 (18,49)
Tumoral n (%)	16 (10,96)
Postraumática n (%)	15 (10,27)
Otros n (%)	16 (10,96)
Frecuencia de crisis (Mdn, RI años)	5 (2-17)
Consultas a Urgencias mensual (M, De)	0,63 (1,9)
Ninguna consulta urgencias n (%)	210 (75,5)
Una consulta a urgencias n (%)	36 (12,9)
Dos o más consultas a urgencias n (%)	32 (11,5)
Número de FAES (Mdn, RI años)	2 (2-3)
Monoterapia n (%)	63 (22,7)
Biterapia n (%)	110 (39,6)
Politerapia tres o más FAES n (%)	105 (37,8)
Calidad de vida QOLIE 10 (Media, De)	58 (20,4)

Tabla 9: Características basales de la muestra.

n: número de pacientes en el grupo; *%*: porcentaje de pacientes;
RMN: Resonancia magnética cerebral; **FAES**: Fármacos anticrisis epilépticas;
M: Media; **De**: Desviación estándar; **Mdn**: Mediana; **RI**: Rango intercuartil

6.2. RESULTADOS DEL OBJETIVO 1

6.2.1. Complicaciones médicas y factores asociados durante la MPVEEG

Complicaciones médicas tras la MPVEEG

Veinte pacientes del total de 278 (7,2%) tuvieron complicaciones durante el ingreso en la Unidad de Monitorización de Epilepsia (**Tabla 10**).

Pacientes sin complicaciones médicas tras MPVEEG n (%)	258 (92,8)
Pacientes con complicaciones médicas tras MPVEEG n (%)	20 (7,2)
Complicaciones psiquiátricas n (%)	8 (2,8)
Estatus epiléptico n (%)	7 (2,5)
Complicaciones traumáticas n (%)	4 (1,4)
Complicaciones cardiovasculares n (%)	1 (0,3)

Tabla 10: Distribución de los pacientes según la presencia de complicaciones médicas de tras MPVEEG

n: número de pacientes en el grupo; *%*: porcentaje de pacientes;

MPVEEG: monitorización prolongada video-EEG

Las complicaciones médicas más frecuentes fueron las psiquiátricas. Ocho pacientes (2,8%) presentaron complicaciones psiquiátricas. Cinco pacientes tuvieron psicosis postictal (tres pacientes con alucinaciones auditivas, uno con delirio místico y uno con delirio de gestación) y tres pacientes presentaron agitación postictal con auto y heteroagresividad tras una crisis. Ninguno de ellos necesitó ingreso en la Unidad de Psiquiatría, aunque cuatro necesitaron tratamiento antipsicótico.

Siete pacientes (2,5%) tuvieron estatus epiléptico (convulsivo en cinco y no convulsivo en dos individuos). Uno de los pacientes con estatus epiléptico convulsivo requirió tratamiento con fármacos de tercera línea e ingresó en la Unidad de cuidados intensivos durante 3 días.

Cuatro pacientes (1,4%) presentaron complicaciones traumáticas: dos pacientes presentaron una caída con lesiones abrasivas leves, un paciente presentó una

6 RESULTADOS

fractura-luxación de hombro tras una crisis convulsiva y un paciente presentó un esguince de tobillo tras una caída.

Una paciente (0,3%) tuvo una alteración cardiorrespiratoria en forma de bradicardia extrema con pausas cardíacas que producían episodios sincopales convulsivos y requirió la colocación de un marcapasos. Ningún paciente presentó muerte súbita.

La **Tabla 11** muestra los factores que se asociaron de forma significativa a la presencia de complicaciones durante el ingreso.

	Presencia de complicaciones n=20 (7,2%)	Ausencia de complicaciones n=258 (92,8%)	p
Edad Mdn (RI)	38,67 (35,33-49)	38,47 (29-51)	0,50
Sexo femenino %	60%	55%	0,81
Tiempo de evolución de la epilepsia en años Mdn (RI)	21,50 (13-36,50)	15,17 (5,5-28)	0,078
Pacientes con historia previa de enfermedad psiquiátrica, %	35%	27,5%	0,45
Frecuencia mensual de crisis basal Mdn (RI)	8 (2,75-18)	4,79 (2,16-20,14)	0,502
Número de crisis durante MPVEEG Mdn (RI)	13 (4,2-26)	3,09 (1,06-6,52)	0,05
Principal tipo de crisis (crisis generalizadas tónico-clónicas o focales con evolución convulsiva bilateral) %	30%	7,4%	0,005
Días de ingreso en UME, media Mdn (RI)	6,38 (5,13-7,36)	4,91 (4,27-5,75)	0,001
Días de ingreso en planta de hospitalización, Mdn (RI)	7,17 (5,55-8)	4,91 (4,27-5,75)	0,001
Nº FAES antes del ingreso media Mdn (RI)	2,08 (1,36-2,85)	2,26 (1,4-3,11)	0,573
Calidad de vida ponderada (QOLIE10) Mdn (RI)	51,66 (43,5-63,75)	57,5 (42,8 - 74,63)	0,214

Tabla 11: Factores asociados a presencia de complicaciones tras MPVEEG

Resultados expresados en **Mdn:** Mediana; **RI:** Rango intercuartil 25-75; **MPVEEG:** Monitorización prolongada video-EEG; **FAES:** Fármacos anticrisis epilépticas

En el grupo de pacientes con complicaciones el número de crisis durante la MPVEEG (Mdn=13 vs Mdn=3,09, U=3,914, z=3,873, p<0,05, r=0,22) y la presencia de crisis generalizadas tónico-clónicas (30% vs 7,4%, p=0,005) fue significativamente mayor en los pacientes sin complicaciones.

La duración de la MPVEEG de los pacientes que presentaron complicaciones (Mdn=6,38 días) fue significativamente mayor que la de los pacientes sin complicaciones (Mdn=4,91 días), $U=3,792$, $z=3,817$, $p<0,05$, $r=0,22$.

Los pacientes que presentaron complicaciones presentaron un mayor tiempo de hospitalización (Mdn=7,17 días vs Mdn=4,91 días, $U=4,097$, $z=4,759$, $p<0,05$, $r=0,28$) que la de los pacientes sin complicaciones.

Tras ajustar por edad, comorbilidad, tiempo de evolución de epilepsia y frecuencia de crisis mensual, se observó una mayor probabilidad de complicaciones en pacientes con un mayor número de crisis durante el ingreso (OR 1,04; 95% CI: 1,02–1,06, $p=0,002$).

Los pacientes que presentaron 5 o más crisis de cualquier tipo tuvieron una mayor probabilidad de presentar complicaciones durante el ingreso con un área bajo la curva de 0,76 (sensibilidad de 0,75 y especificidad de 0,71), $p=0,04$. Como muestra la **Figura 19**.

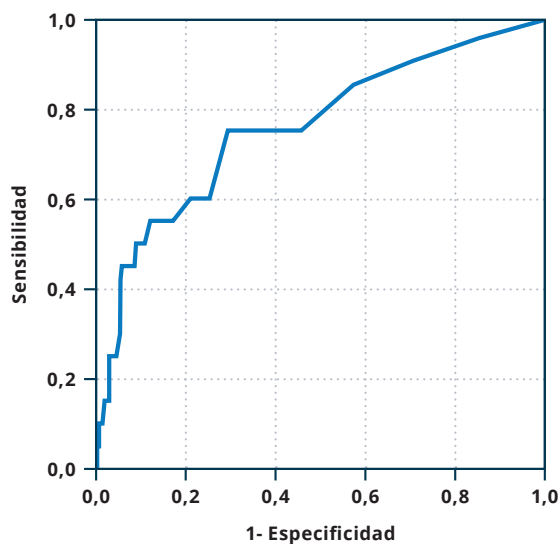


Figura 19: Curva COR numero de crisis durante MPVEEG y presencia de complicaciones

Tras ajustar por edad, comorbilidad, tiempo de evolución de epilepsia y frecuencia de crisis mensual. Se observó una mayor probabilidad de complicaciones en pacientes con crisis generalizadas tónico-clónicas o con crisis focales con evolución tónico-clónica bilateral durante el ingreso (OR 5,4; 95% CI: 1,86–15,6, $p=0,005$).

Los pacientes que presentaron 2 o más crisis generalizadas tónico-clónicas o crisis focales con evolución bilateral tónico-clónica tuvieron una mayor probabilidad de presentar complicaciones durante el ingreso con un área bajo la curva de 0,77 (sensibilidad de 0,83 y especificidad de 0,74), $p=0,02$. Como muestra la **Figura 20**.

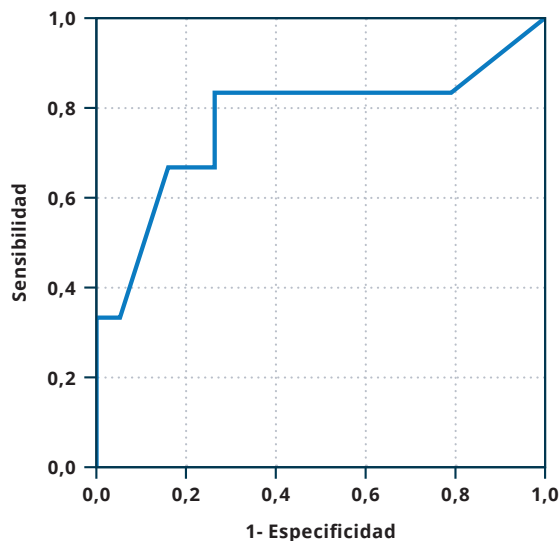


Figura 20: Curva COR numero de crisis generalizadas T-C durante MPVEEG y presencia de complicaciones.

6.3. RESULTADOS DEL OBJETIVO 2

6.3.1. Efectividad de la MPVEEG en el diagnóstico de certeza, precisión terapéutica y en la evolución clínica

Diferencias de las variables clínicas según el diagnóstico de certeza tras la MPVEEG

Tras la MPVEEG 222 pacientes (80%) presentaron un diagnóstico de certeza de epilepsia refractaria y 56 pacientes (20%) se confirmó el diagnóstico de fenómenos

paroxísticos no epilépticos (FPNE). No se produjeron crisis combinadas (CPNE (Crisis psicógenas no epilépticas) y CE (crisis epilépticas)) durante la MPVEEG en un mismo registro por lo tanto ningún paciente del grupo de epilepsia certeza presento crisis psicógenas y ningún paciente del grupo de FNPE presento crisis epilépticas durante el procedimiento. En el grupo de epilepsia certeza existían 4 pacientes con antecedentes de FPNE (2%). Y en el grupo de FPNE 8 pacientes presentaron CE durante el seguimiento (14%).

En el grupo FPNE 52 pacientes (93%) fueron crisis psicógenas no epilépticas, 1 (1,8%) fue síncope cardiogénico y 3 (5,3%) fueron trastornos del sueño. De los pacientes con el diagnóstico de certeza de epilepsia, el 68% continuaron exclusivamente con tratamiento farmacológico, el 13% se indicó tratamiento quirúrgico resectivo, en el 12% se decidió implantación de un estimulador del nervio vago y el 6,7 % fueron derivados para estudio invasivo, como recoge la **Figura 18**.

El tiempo de evolución desde el inicio clínico hasta el acceso a la MPVEEG en el grupo de epilepsia refractaria (Mdn=18 años) fue mayor que en el grupo con FPNE (Mdn=6 años), $U=8,633$, $z=4,49$, $p<0,001$.

El cambio del diagnóstico inicial tras la MPVEEG fue mayor en el grupo FNPE (80,4%) que en los pacientes con epilepsia refractaria (37,8%), $p<0,001$. La proporción de pacientes en los que se realizó un cambio de tratamiento fue mayor en el grupo con FPNE (75%) que en el grupo con certeza de epilepsia refractaria (55,4%), $p=0,016$ (**Figura 21**).

La proporción de pacientes libres de crisis epilépticas a los 12 meses fue mayor en el grupo FPNE (85,7%) que en el grupo con certeza de epilepsia refractaria (26,6%), $p<0,001$. La proporción de pacientes libres de crisis psicógenas fue mayor en el grupo de certeza de epilepsia refractaria (98,2%) que en el grupo de FPNE (51,8%), $p<0,001$.

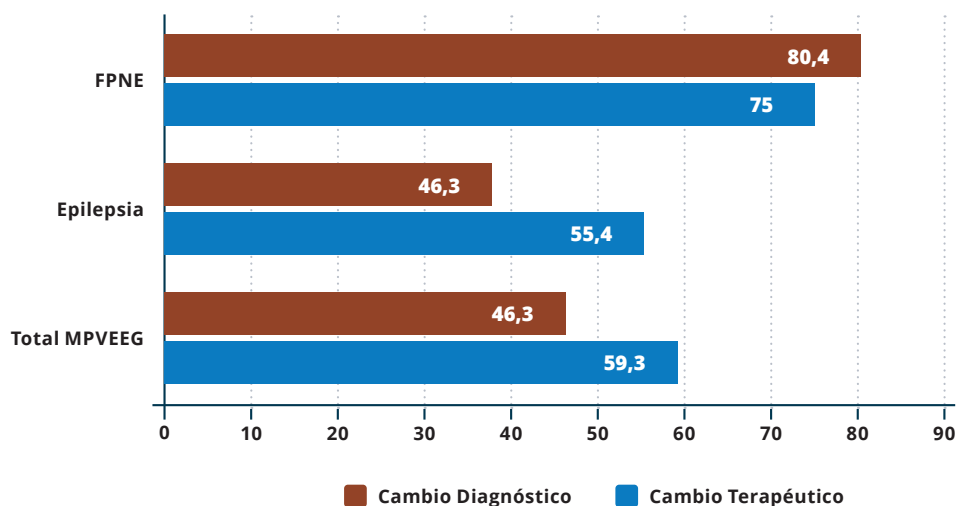


Figura 21: Diagnóstico final tras MPVEEG y cambio diagnóstico y terapéutico de cada grupo
FPNE: Fenómenos paroxísticos no epilépticos; **MPVEEG:** Monitorización prolongada Video-EEG

El número de FAES tras la MPVEEG a los 12 meses fue menor en el grupo FNEP que en el grupo con certeza de epilepsia refractaria siendo esta diferencia estadísticamente significativa, $U=11,196$, $z=9,611$, $p<0.001$. En la **Tabla 12** se detallan las características descriptivas de la muestra tras la MPVEEG y el análisis univariante entre los dos grupos.

Factores clínicos asociados al cambio del diagnóstico tras la MPVEEG

La tabla 13 muestra las características clínicas según la modificación del diagnóstico tras la MPVEEG. Se realizó un cambio en el diagnóstico inicial en el 42% de las epilepsias focales del lóbulo temporal, en el 51% de las extratemporales, en el 73% de las generalizadas y en el 80% de los pacientes con FPNE.

El grupo de pacientes en los que se cambió el diagnóstico tras la MPVEEG presentaba menor frecuencia de epilepsia focal del lóbulo temporal (51,2% versus 65,8%; $p=0,015$) y mayor frecuencia de epilepsia generalizada (10,9% versus 3,4%; $p=0,017$) que el grupo en el que la MPVEEG no modificó el diagnóstico.

MPVEEG	Todos los pacientes N=278	Epilepsia refractaria N=222	FPNE N=56	p-valor
Género (M) n/(%)	154 (55,4)	118 (53,2)	36 (64,3)	0,175
Edad (M, De)	40,22 (13,76)	39,99 (13,65)	41,13 (14,27)	0,618
Tiempo de evolución años Mdn (RI)	16 (6-30)	18 (7-30)	6 (4-14)	0,001
Ingreso MPVEEG días M (De)	5,17 (1,18)	5,21 (1,09)	5 (1,5)	0,335
Hospitalización total días M (De)	5,24 (1,39)	5,27 (1,23)	5,13 (1,9)	0,590
Número de crisis UME Mdn (RI)	3 (1-7)	3 (1-7)	3,5 (1-8,75)	0,403
Complicaciones UME n (%)	20 (7,2)	15 (6,8)	5 (8,9)	0,567
Cambio diagnóstico n (%)	129 (46,4)	84 (37,8)	45 (80,4)	0,001
Cambio terapéutico n (%)	165 (59,4)	123 (55,4)	42 (75)	0,016
Frecuencia de crisis Mdn (RI)	1 (0-4)	1 (0-5)	1 (0-4)	0,118
Libres de crisis epilépticas n (%)	107 (38,5)	59 (26,6)	48 (85,7)	0,001
Libres de crisis psicógenas n (%)	247 (88,8)	218 (98,2)	29 (51,8)	0,001
Consultas a urgencias Media (De)	0,12 (0,641)	0,14 (0,63)	0,2 (0,68)	0,306
Ninguna consulta urgencias n (%) *	257 (92,4)	207 (93,2)	50 (89,3)	
Una consulta a urgencias n (%)	10 (3,6)	7 (3,2)	3 (5,4)	
Dos o más consultas a urgencias n (%)	11 (4)	8 (3,6)	3 (5,4)	
Numero de FAES 12 m Mdn (RI) *	2 (1-3)	2 (2-3)	0 (0-1)	0,001
Sin FAES n (%)	36 (1,9)	4 (1,8)	32 (57,1)	
Monoterapia n (%)	54 (19,4)	36 (16,2)	18 (32,1)	
Biterapia n (%)	80 (28,8)	77 (34,7)	3 (5,4)	
Politerapia tres o más FAES n (%)	108 (38,8)	105 (47,3)	3 (5,4)	
Calidad de vida QOLIE (Media, De)*	62,55 (20,13)	62,91 (20,22)	61,11 (19,9)	0,549

Tabla 12: Características descriptivas y análisis univariante entre epilepsia con certeza y FPNE tras la MPVEEG

n: Numero de pacientes en el grupo; *%*: porcentaje con respecto al grupo de la columna; **MPVEEG**: Monitorización prolongada video-EEG; **FPNE**: Fenómenos paroxísticos no epilépticos; **M**: Media; De: Desviación estándar; **Mdn**: Mediana; **RI**: Rango intercuartil; * A los 12 meses del estudio MPVEEG

En el grupo de pacientes que modificaron su diagnóstico tras la MPVEEG se registró un mayor número de crisis durante el registro (Mdn=4 vs Mdn=3, U=8,746, z=-1,294, p= 0,038) que en el grupo sin cambio en el diagnóstico tras la monitorización.

6 RESULTADOS

Los pacientes del grupo en el que cambió el diagnóstico presentaron una mayor proporción de FPNE (34,9% versus 7,4%; $p=0,001$) y de remisión de crisis epilépticas a los 12 meses (48,1% versus 30,4%; $p=0,001$) en comparación con el grupo en el que no se modificó el diagnóstico. En cambio, presentó una menor proporción de remisión de CPNE (81,4% vs 95,3%; $p=0,001$) que el grupo sin cambios en su diagnóstico inicial.

Los sujetos que cambiaron su diagnóstico tras el estudio tuvieron una menor proporción de tratamiento resectivo (2,3% vs 18%; $p=0,001$) en relación con los que no cambiaron su diagnóstico basal. Y por el contrario tuvieron una mayor proporción de candidatos a VNS (10,9% vs 4,7%; $p=0,001$).

Variables	Cambio Diagnóstico		p
	SI (n=129)	NO (n=149)	
Edad media (Mdn, RI)	38,9(13,7)	41,4(13,7)	0,065
Sexo femenino n (%)	75(58,1)	79(53)	0,4
Tiempo de evolución (Mdn, RI)	14(21)	17(24)	0,196
Tipo Epilepsia antes MPVEEG			
Focal Temporal n (%)	66(51,2)	98(65,8)	0,015
Focal Extratemporal n (%)	36(27,9)	34(22,8)	0,336
Generalizada n (%)	14(10,9)	5(3,4)	0,017
Numero crisis UME (Mdn, RI)	4(6)	3(5)	0,038
Número de días ingreso MPVEEG (Mdn, RI)	5(1)	5(0)	0,148
Número de días Hospitalización (Mdn, RI)	5(1)	5(0)	0,111
Epilepsia certeza tras MPVEEG n (%)	84(65,1)	138(92,6)	0,001
FPNE tras MPVEEG n (%)	45(34,9)	11(7,4)	0,001
Cambio Tratamiento n (%)	91(70,5)	72(48,3)	0,001
Libre de crisis epilépticas 12m	62(48,1)	45(30,4)	0,003
Libre de crisis psicógenas 12m	105(81,4)	142(95,3)	0,001
Tratamiento quirúrgico resectivo n (%)	3(2,3)	25(16,8)	0,001
Tratamiento VNS n (%)	14(10,9)	13(4,7)	0,001

Tabla 13: Factores que se asociaron de forma significativa al cambio del diagnóstico tras la MPVEEG

MPVEEG: Monitorización prolongada video-EEG; **FPNE:** Fenómenos paroxísticos no epilépticos; **n:** Número de pacientes del grupo; **%:** porcentaje de pacientes del grupo;
Mdn: Mediana; **RI:** Rango Intercuartil

Efecto de la precisión diagnóstica de la MPVEEG en la evolución clínica al año

La **Tabla 14** muestra el efecto del cambio diagnóstico sobre la modificación de la frecuencia de crisis, el número de FAES, el número de consultas a urgencias y la calidad de vida ponderada.

No se observó diferencia en la frecuencia de crisis mensual entre ambos grupos ni en el momento basal ($U=8887$, $z=-1,088$, $p= 0,277$) ni a los 12 meses ($U=8,907$, $z=-1,074$, $p= 0,283$), si bien ambos grupos presentaron una reducción significativa de la frecuencia de crisis a los 12 meses en comparación con el periodo basal. (Grupo cambio diagnóstico: $Z=-7,49$, $p<0,001$; Grupo sin cambio diagnóstico: $Z=-6,76$, $p<0,001$). Esta reducción fue mayor en el grupo con cambio en el diagnóstico ($U=7663,5$, $z=-2,930$, $p= 0,03$).

El número de FAES en el periodo basal fue similar en ambos grupos ($U=8843$, $z=-1,201$, $p= 0,230$). Por el contrario, el grupo con cambio del diagnóstico reportó un menor número de FAES a los 12 meses que el grupo sin cambio en el diagnóstico ($U=7443,5$, $z=-3,250$, $p= 0,001$) y, consecuentemente experimentó una mayor reducción en el número de FAES ($U=7603$, $z=-3,219$, $p= 0,001$).

No se observaron diferencias entre ambos grupos en el número de consultas a urgencias, ni en el momento basal ($U=9.379$, $z=-0,460$, $p= 0,646$) ni a los 12 meses ($U=9.010,5$, $z=-1,518$, $p= 0,129$), si bien ambos grupos presentaron una reducción significativa en el número de consultas a urgencias a los 12 meses en comparación con el periodo basal. (Grupo cambio diagnóstico: $Z=-2,803$, $p<0,05$; Grupo sin cambio diagnóstico: $Z=-4,397$, $p<0,001$). La reducción fue de magnitud similar ($U=9222$, $z=-0,474$, $p= 0,636$).

La calidad de vida ponderada, medida con la escala QOLIE 10 en el periodo basal, fue peor en los pacientes en los que se realizó un cambio diagnóstico

6 RESULTADOS

($U=7160,5$, $z=-3,590$, $p= 0,001$). En cambio, no hubo diferencia significativa en la calidad de vida a los 12 meses entre ambos grupos ($U=8689$, $z=-1,199$, $p= 0,231$). Los pacientes en los que se realizó un cambio del diagnóstico presentaron una mejoría significativa de la calidad de vida a los 12 meses tras la MPVEEG, ($Z=-4,964$ $p= 0,001$), mientras que no se observó diferencia significativa en el grupo sin cambio de diagnóstico ($Z=-1,397$ $p= 0,188$). Respecto a la situación basal, el grupo con cambio en el diagnóstico presentó una mayor mejoría en la calidad de vida que el grupo sin cambio en el diagnóstico ($U=7682$, $z=-2,723$, $p= 0,006$).

Variables		Cambio Diagnostico		p*		
		SI (n=129)	NO (n=149)	Efecto Grupo	Efecto Tiempo	
					SI	NO
Frecuencia de crisis mensual (FCRS) Mdn (RI)	Basal	5,5 (24)	4 (13)	0,277	0,001	0,001
	12 m MPVEEG	1 (4)	1 (6)	0,283		
Reducción Frecuencia de crisis al año Mdn (RI)		3 (18)	1 (5)	Tiempo y Grupo 0,003		
Número de FAES (NFAES) Mdn (RI)	Basal	2 (2)	2 (1)	0,230	0,001	0,560
	12 m MPVEEG	2 (2)	2 (1)	0,001		
Reducción Número de FAES al año (Mdn+R)		7	5	Tiempo y Grupo 0,001		
Consultas urgencias (Mdn+R)	Basal	6	21	0,646	0,005	0,001
	12 m MPVEEG	6	5	0,129		
Reducción consultas a Urgencias al año (Mdn+R)		9	23	Tiempo y Grupo 0,636		
Calidad de vida (QOLIE 10) Mdn (RI)	Basal	52,5 (26,9)	62,5 (30)	0,001	0,001	0,188
	12 m MPVEEG	62,5 (31,8)	65 (32,5)	0,231		
Mejoría en la Calidad de vida al año Mdn (RI)		-5 (17,5)	-0,5 (17,5)	Tiempo y Grupo 0,006		

Tabla 14: Efecto del cambio diagnóstico en la evolución clínica de los pacientes remitidos para MPVEEG

Mdn: Mediana; **RI:** Rango intercuartil; **Mdn+R:** Suma de Mediana y Rango, para valores de mediana igual a 0

Nota a pie de tabla: La significación estadística del efecto grupo traduce la comparación entre los dos grupos (Cambio diagnóstico Si/Cambio diagnóstico No) en el momento basal y a los 12 meses. La significación del efecto tiempo traduce la comparación de cada grupo entre su período basal y su seguimiento a los 12 meses. El grupo Si es el que se ha realizado un cambio en el diagnóstico y el grupo No (sin cambios). La significación tiempo y grupo expresa la comparación entre los dos grupos mediante la creación de la variable diferencia entre el momento basal y los 12 meses

6.4. RESULTADOS OBJETIVO SECUNDARIO

6.4.1. Relación del tiempo desde el inicio clínico hasta la MPVEEG y la evolución al año.

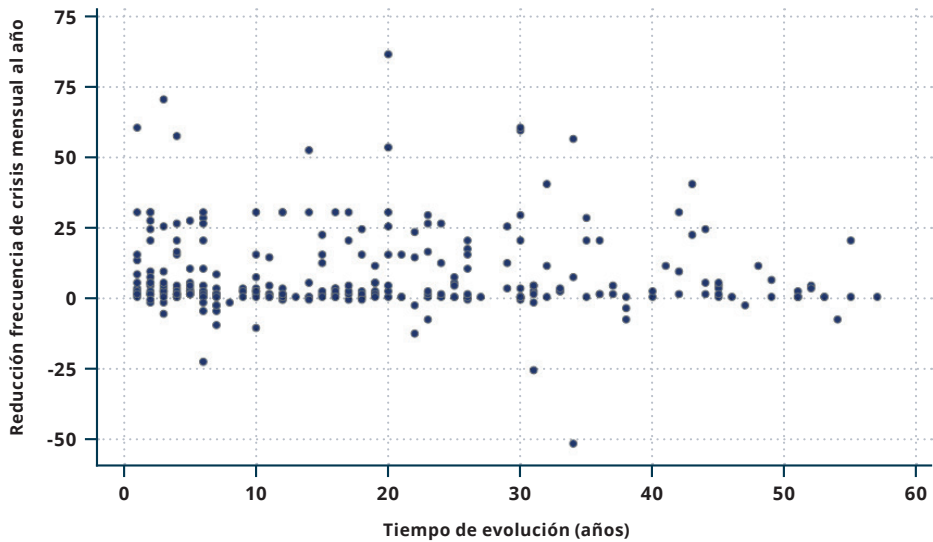


Figura 22a: Gráfico de dispersión entre la reducción de la frecuencia de crisis mensual al año y el tiempo de evolución, donde no se aprecia correlación.

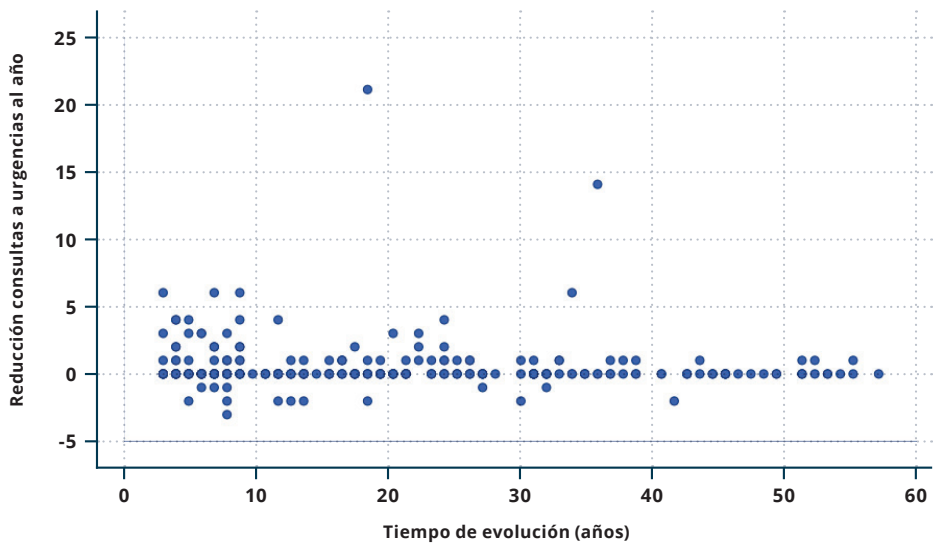


Figura 22b: Gráfico de dispersión entre la reducción de las consultas a urgencias al año y el tiempo de evolución, donde no se aprecia correlación.

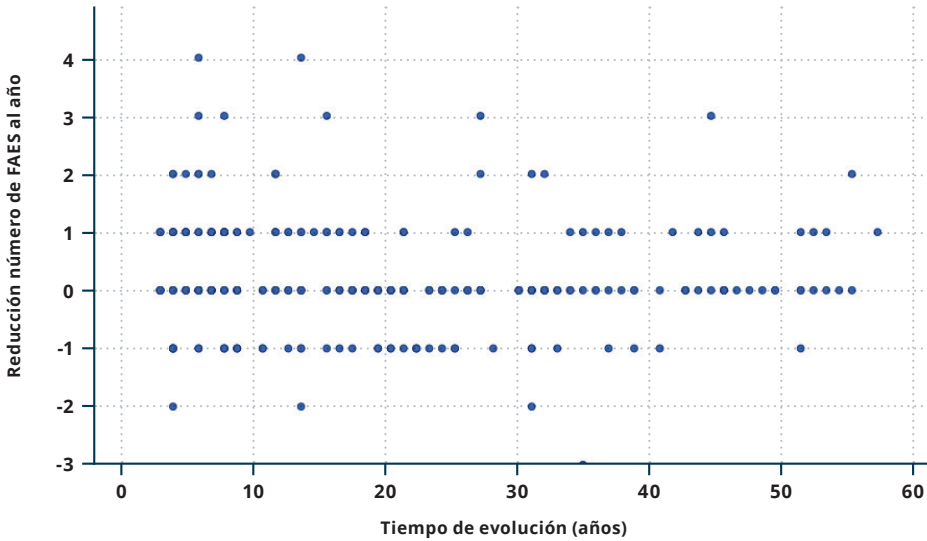


Figura 22c: Gráfico de dispersión entre la reducción del número de FAES al año y el tiempo de evolución, donde no se aprecia correlación

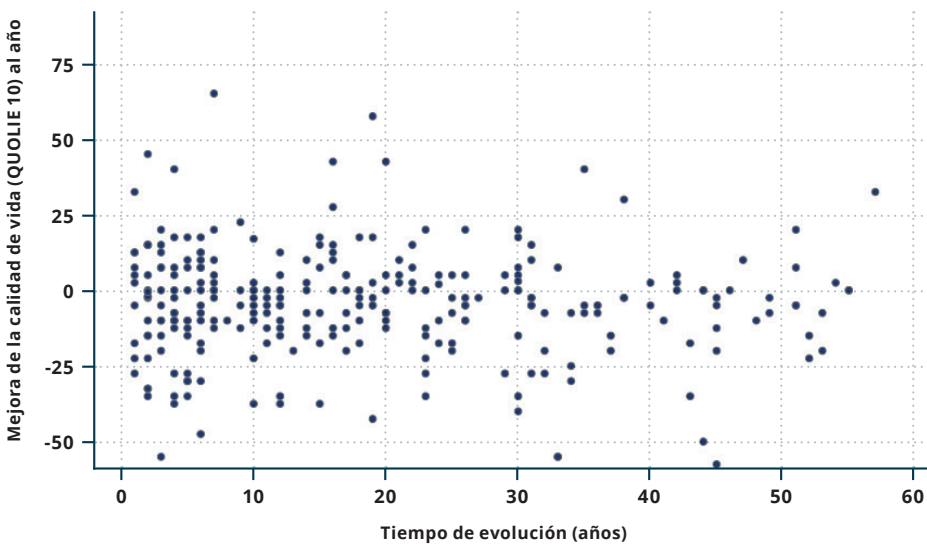


Figura 22d: Gráfico de dispersión la mejoría de la calidad de vida al año y el tiempo de evolución, donde no se aprecia correlación

No se observó una relación significativa entre el tiempo de evolución y la reducción de la frecuencia de crisis ($r = -0,61$, $p = 0,155$), del numero de FAES a los 12 meses ($r = -0,11$, $p = 0,06$), del número de consultas a urgencias ($r = -0,71$, $p = 0,119$) o de la mejoría de la calidad de vida ($r = -0,35$, $p = 0,282$). Estos resultados están representados en los gráficos de dispersión de las **Figuras 22a, 22b, 22c, 22d**.

6.5. RESULTADOS DEL OBJETIVO 3

6.5.1. Análisis del coste-efectividad de la MPVEEG frente al tratamiento farmacológico

Uso de recursos y costes

Para el análisis coste-efectividad se utilizaron como medida de costes los resultados del análisis de uso de recursos a partir de la información del estudio clínico asociados a los costes unitarios recogidos. La **Tabla 15** recoge los resultados del análisis de uso de recursos por grupos de intervención, y la **Tabla 16** presenta los resultados detallados del consumo de fármacos. La **Figura 23** ilustra la modificación en el patrón de consumo de acuerdo con el diagnóstico de certeza y a la utilización de nuevos fármacos con mejor perfil de tolerabilidad.

USO FAE BASAL (%)	USO FAE 12 M (%)
Levetiracetam (45)	Levetiracetam (42)
Valproato (27)	Lamotrigina (24)
Lamotrigina (24)	Valproato (20)
Oxcarbacepina (19)	Lacosamida (19)
Carbamacepina (16)	Carbamacepina (17)
Clonazepam (15)	Oxcarbacepina (16)
Lacosamida (15)	Eslicarbacepina (13)
Zonisamida (14)	Zonisamida (12)
Clobazam (15)	Clobazam (9)
Topiramato (10)	Clonazepam (9)
Eslicarbacepina (9)	Topiramato (8)
Fenobarbital (6)	Perampanel (6)
Fenitoína (5)	Fenobarbital (5)
Gabapentina (5)	Fenitoína (2)
Pregabalina (2)	Gabapentina (2)
Perampanel (1)	Pregabalina (2)
Retigabina (0,5)	Brivaracetam (0,7)
Tiagabina (0,4)	Rufinamida (0,4)
Primidona (0)	Retigabina (0)
Etosuximida (0)	Tiagabina (0)
Vigabatrina (0)	Primidona (0)
Brivaracetam (0)	Etosuximida (0)
Rufinamida (0)	Vigabatrina (0)

Figura 23: Semáforo de los FAES y el cambio en el uso tras MPVEEG

Uso de los FAES en función orden de comercialización y de su coste.

FAES: Fármacos anticrisis epilépticas; **Verde:** FAES clásicos, más baratos; **Amarillo:** FAES nuevos, coste intermedio; **Rojo:** FAES más recientes con mayor coste y el cambio de la prescripción tras la MPVEEG

USO DE RECURSOS	NO MPVEEG (n=278)	MPVEEG			
		EPILEPSIA CERTEZA TF (n=167)	CIRUGIA RESECTIVA (n=28)	VNS (n=27)	FPNE (n=56)
VISITAS MEDICAS					
PRIMERAS VISITA NRL n (%)	99(59,3)	100(59,9)	20(69)	21(77,8)	37(66,1)
PRIMERA VISITA NRL 2	0	1	1	1	1
SUCESIVAS NRL	0	2	2	5	2
PRIMERA VISITA PSQ	0	1	1	1	1
SUCESIVAS PSQ media (desv.tip)	0	0,54 (1,55)	1,18 (1,492)	1 (1,441)	1,98 (1,433)
PRIMERA VISITA NCR	0	0	1	2	0
SUCESIVAS NCR	0	0	3	3	0
PRIMERA VISITA ANESTESIA	0	0	1	1	0
CONSULTAS URGENCIAS media (desv.tip)	0,631 (1,902)	0,14 (0,698)	0,03 (0,186)	0,22 (0,506)	0,2 (0,678)
Ninguna Consulta Urgencias n (%)	210(75,5)	158(94)	27(96,4)	22(81,5)	50(89,3)
Una consulta Urgencias n (%)	36(12,9)	2(1,2)	1(3,6)	4(14,8)	3(5,3)
Dos o mas consultas a urgencias n (%)	32(11,5)	7(4,8)	-	1(3,7)	3(5,3)
PRUEBAS DIAGNOSTICAS					
MPVEEG *	0	1,2	1,2	1,2	1,2
RMN CEREBRAL	1	1	3	1	1
PET CEREBRAL n (%)	0	10(6)	2(6,9)	1(3,7)	0(0)
SISCOM n (%)	0	5(3)	4(13,8)	1(3,7)	0(0)
PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS					
CIRUGIA RESECTIVA	0	0	1	0	0
ESTIMULADOR VAGAL	0	0	0	1	0
COMPLICACIONES TRANSITORIAS n (%)	0	0	5(17,9)	1(3,7)	0
COMPLICACIONES PERMANENTES n (%)	0	0	1(3,6)	0	0

Tabla 15: Resultados del análisis de uso de recursos por grupos de intervención

MPVEEG: Monitorización video-EEG prolongada; **NRL:** Neurología; **PSQ:** Psiquiatría; **NCR:** Neurocirugía; **Primera visita NRL 2:** La visita que se produce al mes para informar de los resultados del estudio

*Algunos pacientes realizaron más de una monitorización. Ver **Tabla 5** donde aparece la distribución de MPVEEG por paciente. La cifra 1,2 es la cifra ponderada por paciente

FARMACOS	DOSIS	PRECIO	NO MPVEEG (n=278)	MPVEEG (n=278)	MPVEEG				
					EPILEPSIA CERTEZA TF (n=167)	CIRUGIA RESECTIVA (n=28)	VNS (n=27)	FPNE (n=56)	
	mg ^a	Catsalut ^b 12M (Eur)	n (%)						
BRIVARACETAM	200	2100	0(0)	2(0,7)	2(1,2)	0(0)	0(0)	0(0)	
CARBAMACEPINA	1200	95,52	44(15,8)	47(16,9)	34(20,4)	6(2,4)	5(18,5)	2(3,6)	
CLOBAZAM	60	1130,4	33(11,9)	29(10,4)	18(10,8)	2(7,1)	8(29,6)	1(1,8)	
CLONAZEPAM	1	27,48	43(15)	25(9)	15(9)	3(10,3)	2(7,4)	5(8,9)	
ESLICCARBACEPINA	1200	3366	25(9)	37(13,3)	28(16,8)	5(17,9)	4(14,8)	0(0)	
ETOSUXIMIDA	750	197,28	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
FENITONA	300	45,96	14(5)	7(2,5)	5(3)	1(3,6)	1(3,7)	0(0)	
FENOBARBITAL	200	49,392	16(5,8)	13(4,7)	10(6)	0(0)	3(11,1)	0(0)	
GABAPENTINA	1800	1163,88	13(4,7)	6(2,2)	4(2,4)	0(0)	1(3,7)	1(1,8)	
LACOSAMIDA	400	2676	41(14,7)	54(19,4)	38(22,8)	8(28,6)	7(25,9)	1(1,8)	
LAMOTRIGINA	400	677,76	66(23,7)	66(23,7)	44(26,3)	8(28,6)	10(37)	4(7,1)	
LEVETIRACETAM	3000	1944	126(45,3)	117(42,1)	79(47,3)	14(50)	17(63)	7(12,5)	
OXCARBACEPINA	1200	707,16	54(19,4)	44(15,8)	29(17,4)	5(17,9)	4(14,8)	6(10,7)	
PERAMPANEL	8	2088	4(1,4)	18(6,5)	11(6,6)	2(7,1)	5(18,5)	0(0)	
PREGABALINA	600	814,32	7(2,5)	5(1,8)	3(1,8)	0(0)	1(3,7)	1(1,8)	
PRIMIDONA	750	149,88	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
RETIGABINA	600	1414,2	1(0,4)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
RUFINAMIDA	1600	3552	0(0)	1(0,4)	1(0,6)	0(0)	0(0)	0(0)	
TIAGABINA	30	1724,4	1(0,4)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
TOPIRAMATO	400	881,16	28(10,1)	23(8,3)	12(7,2)	2(7,1)	4(14,8)	5(8,9)	
VALPROATO	1500	182,28	74(26,6)	57(20,5)	40(24,1)	5(17,9)	9(33,3)	3(5,4)	
VIGABATRINA	1500	716,28	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
ZONISAMIDA%(n)	200	931,08	40(14,4)	34(12,2)	23(13,8)	4(14,3)	6(22,2)	1(1,8)	

Tabla 16: Distribución del consumo de FAES

n: Pacientes que toman ese fármaco; **%:** Porcentaje de consumo de este fármaco en los diferentes grupos; **TF:** tratamiento farmacológico; **VNS:** Estimulador del nervio vago; **FPNE:** Fenómenos paroxísticos no epilépticos

^a:Dosis diaria estimada según práctica clínica. ^b: Coste del tratamiento anual según tarifas oficiales ¹⁶⁶

Caso base del análisis coste-efectividad

Los resultados del análisis coste-efectividad muestran una estimación del coste medio incremental de 17.472 Euros por paciente en el grupo que se someten a la MPVEEG frente a los pacientes que continúan con el tratamiento farmacológico (TF). Por su parte, el análisis muestra una estimación de la efectividad media incremental de 8,04 AVAC por paciente. De acuerdo al coste y la efectividad media por paciente, se estima un RCEI de 2.175 € por AVAC, una cifra inferior al umbral coste efectividad (umbral CE) en España¹⁵⁵ de 21.000- 25.000 € por AVAC. Los resultados del caso base se muestran en la **Tabla 17**.

Caso base	MPVEEG	TF	Incremental (MPVEEG - TF)
Costes (€ 2018)	62.923	45.451	17.472
Efectividad (AVAC)	21,05	13,02	8,04
RCEI (€/AVAC)	n.a	n.a	2.175
RCEI (€/AVAC)	n.a	n.a	2.175

Tabla 17: Resultados del caso base

MPVEEG: Monitorización prolongada video-EEG; **TF:** Tratamiento farmacológico;
RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; **AVAC:** Años de Vida Ajustados por Calidad;
n.a.: no aplica

Análisis de sensibilidad determinístico

Los resultados del análisis de sensibilidad determinista univariante, tasa de descuento y edad media del paciente, muestran que la variación de estos parámetros no afecta significativamente al RCEI. Lo mismo ocurre cuando se exploran diferentes escenarios (1a-3b) variando el conjunto de parámetros que presentan mayor incertidumbre, tales como los costes del tratamiento farmacológico, las desutilidades asociadas a los estados de salud y los incrementos del riesgo de mortalidad; en todos los escenarios propuestos, los RCEI permanecen estables y por debajo del umbral CE de España¹⁵⁵. Adicionalmente, el escenario 4, que diseña un escenario conservador incrementado los costes de la MPVEEG y las intervenciones asociadas (cirugía resectiva y VNS), su RCEI no varía significativamente y sigue presentando estimaciones del RCEI muy por debajo del umbral

CE en España ¹⁵⁵. Los resultados del análisis de sensibilidad determinístico se muestran en la **Tabla 18**.

Parámetros	Valor en el caso base	Nuevo valor	RCEI
Univariante			
Descuento (%)			
Límite inferior	3	0	1776
Límite superior		5	2472
Edad media paciente (años)			
Límite inferior	40	26	1939
Límite superior		54	2685
Escenarios			
Escenario 1a y 1b - Costes unitarios			
Límite inferior	Estimador puntual ^c	IC 95%	1947
Límite superior			2401
Escenario 2a y 2b - Incrementos riesgo de mortalidad			
Límite inferior	Estimador puntual ^c	IC 95%	2075
Límite superior			2301
Escenario 3a y 3b - Desutilidades estados de salud			
Límite inferior	Estimador puntual ^c	IC 95%	2372
Límite superior			2010
Escenario 4 Costes procedimientos (VEEG, cirugía y VNS)	Estimador puntual ^c	+20%	2640

Tabla 18: Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

^a: Estimador puntual de cada uno de los parámetros; **RCEI:** Ratio Coste-Efectividad Incremental; **IC:** Intervalo de confianza al 95%; **n.a.:** no aplica

Análisis de sensibilidad probabilístico del análisis de coste-efectividad

Las **Figuras 24** y **25** y la **Tabla 19** muestran los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico. La **Figura 24** representa las simulaciones de Monte Carlo que estiman un intervalo de confianza del 95% (CI) para el RCEI desde una situación de dominancia del MPVEEG frente al tratamiento farmacológico -siendo el MPVEEG menos costoso y más efectivo- hasta 3.710 € por AVAC (**Tabla 19**). Esto supone que ninguna de los RCEI estimados se sitúe por encima del umbral CE de 20.000 € por AVAC en España ¹⁵⁵. Este resultado se resume en la curva de

6 RESULTADOS

aceptabilidad del análisis coste-efectividad que estima que, de acuerdo con el umbral CE de España, la probabilidad de que el MPVEEG sea una tecnología sanitaria coste-efectiva es del 100%.

Caso base	MPVEEG	TF	Incremental (MPVEEG - TF)
Costes (€ 2018)	60.333 [54.334 ; 70.331]	44.262 [40.464; 64.841]	15.657 [-5.351 ; 23.012]
Efectividad (AVAC)	20,50 [19,63 ; 21,21]	13,03 [12,80 ; 13,56]	7,48 [6,20 ; 8,33]
RCEI (€/AVAC)	n.a	n.a	2.092 [Dominante; 3.710]

Tabla 19: Resultados análisis de sensibilidad probabilístico

MPVEEG: Monitorización prolongada video-EEG; **TF:** Tratamiento farmacológico;

RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; **n.a.:** no aplica

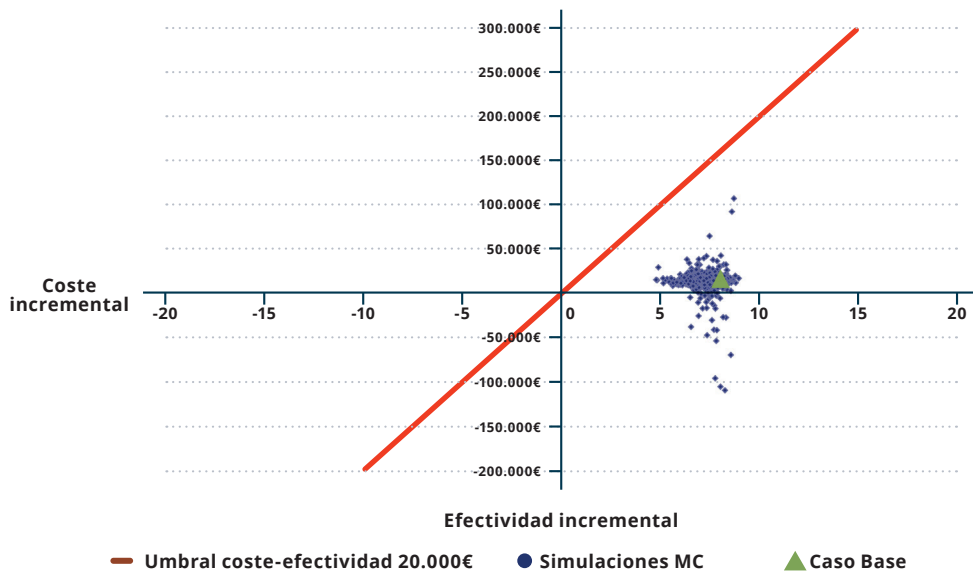


Figura 24: Plano coste-efectividad

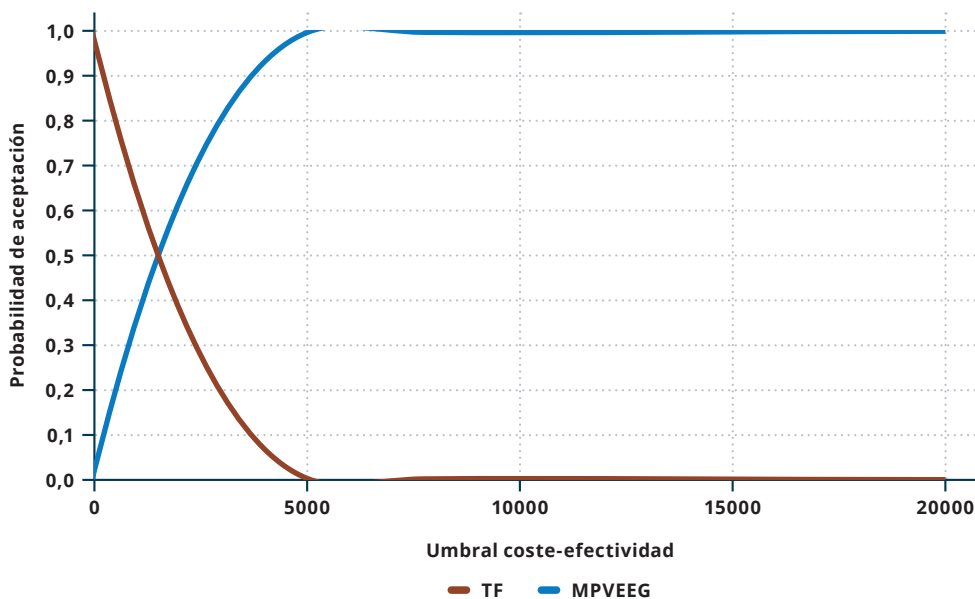


Figura 25: Curva de aceptabilidad

TF: Tratamiento farmacológico; *MPVEEG:* Monitorización prolongada video-EEG

6.6. RESULTADOS OBJETIVO 4

6.6.1. Análisis de impacto presupuestario

Los resultados del análisis del impacto presupuestario para los primeros 6 años de la implantación del MPVEEG en todos los pacientes con epilepsia refractaria frente a tratamiento farmacológico y acceso restringido a la MPVEEG en el 29,4%, se exponen en la **Tabla 20**. Se muestran los costes del escenario nuevo, asumiendo la puesta en marcha del MPVEEG, y del escenario actual donde los pacientes reciben el tratamiento farmacológico y un acceso limitado a la MPVEEG.

Se observa que el impacto presupuestario del uso del MPVEEG en el primer año se estima en 841.933.705 Euros para el conjunto de pacientes con epilepsia refractaria en España. Este impacto se reduce drásticamente del primer al segundo año, pasando de 841.933.705 a 83.241.594 Euros, tal y como se expone en la **Figura 26**. El impacto presupuestario se va reduciendo ligeramente de manera progresiva

6 RESULTADOS

durante los años posteriores. Esta reducción responde a que el coste de la alternativa de la MPVEEG es significativamente mayor en su primer año de uso que en los años sucesivos, esta diferencia radica en el coste de la MPVEEG, las exploraciones complementarias del estudio prequirúrgico durante y tras la MPVEEG, el tratamiento quirúrgico resectivo o la implantación del estimulador del nervio vago y las visitas de seguimiento derivadas de las intervenciones indicadas. **Tabla 20** Impacto presupuestario.

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5	Año 6
Caso base						
Escenario nuevo (€)	1.421.376.824	364.010.225	374.386.903	381.401.179	393.093.854	404.773.281
Escenario actual (€)	579.443.120	280.768.631	291.437.519	299.486.565	311.330.991	327.536.173
IP (€)	841.933.705	83.241.594	82.949.384	81.914.614	81.762.863	77.237.108
Análisis de sensibilidad						
Escenario A: IP	673.546.964	66.593.275	66.359.867	65.532.160	65.410.783	61.790.197
Escenario B: IP	1.010.320.446	99.889.913	99.538.900	98.297.069	98.114.943	92.684.019

Tabla 20: Impacto presupuestario

Escenario A y B asumen una reducción y un aumento de los costes unitarios del 20% respectivamente

IP: impacto presupuestario

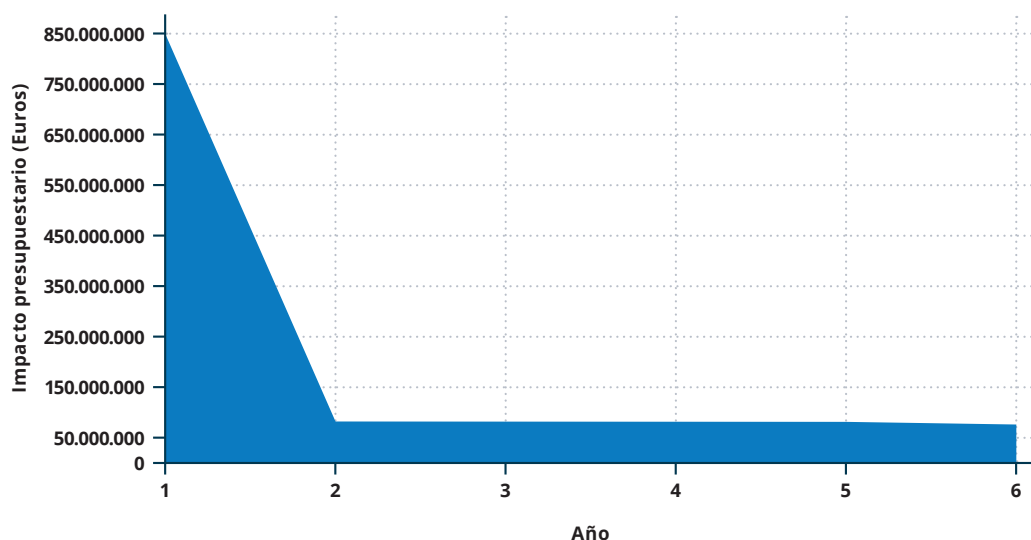


Figura 26: Impacto presupuestario en relación con horizonte temporal

Discusión

7

7.1. COMENTARIO GENERAL

La MPVEEG permite el registro simultáneo de las manifestaciones semiológicas y de la actividad electrofisiológica, en un periodo que puede ser de varios días o hasta de semanas. Es la prueba de certeza en el diagnóstico de epilepsia, y permite la optimización del tratamiento médico y la selección del candidato quirúrgico⁹⁵⁻⁹⁹.

En España en 2019¹⁶⁹, para una población alrededor de 95.000 pacientes con epilepsia refractaria, solo existen 3 centros de referencia europeos acreditados por la Comisión Europea para epilepsias raras y complejas, 9 centros de referencia nacional acreditados por el sistema de salud español (CSUR) para la realización de MPVEEG en un programa quirúrgico, con una ratio de un centro acreditado por el sistema nacional de salud (CSUR) por cada 10.600 pacientes con epilepsia refractaria. En Cataluña en 2019 para una población estimada de epilepsia refractaria de aproximadamente 15.000 pacientes solo existen 4 centros acreditados.

La única recomendación¹⁷⁰ existente es la de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) en la que se basa la Comisión Europea para recomendar al menos un centro especializado por cada 3000 pacientes con epilepsia refractaria.

Los pacientes remitidos por epilepsia refractaria derivados para la MPVEEG presentan un tiempo de evolución clínico superior a 15 años y la accesibilidad en España está limitada por listas de espera superiores a 1 año⁹⁹. En un estudio multicéntrico español únicamente el 29,4% de los pacientes con epilepsia refractaria fueron estudiados mediante MPVEEG⁸⁷.

La medicina individualizada, basada en el uso de estrategias diagnosticas complejas, se considera el paradigma para la optimización de los resultados en salud. Dentro de este ámbito, la MPVEEG es el biomarcador que determina el

diagnóstico y el mejor tratamiento individualizado de los pacientes con epilepsia refractaria, mejorando su estado de salud ¹⁷¹.

El objetivo de este estudio fue confirmar que la MPVEEG es una estrategia diagnóstica segura, efectiva y eficiente frente a continuar con tratamiento farmacológico sin MPVEEG en pacientes remitidos por epilepsia refractaria.

La investigación fue realizada en una cohorte de pacientes remitidos por epilepsia refractaria para MPVEEG de forma prospectiva entre el mes de noviembre del 2007 y el mes de mayo del 2017 en la región sanitaria del Barcelonés Nord Maresme.

El estudio HGTiP reporta una tasa baja de complicaciones médicas durante la monitorización y describe los factores de riesgo asociados a una mayor probabilidad de complicaciones durante el procedimiento. Aporta evidencia sobre el beneficio de la MPVEEG en el diagnóstico y personalización terapéutica en pacientes remitidos por epilepsia refractaria. También presenta la MPVEEG como una tecnología sanitaria eficiente frente a continuar exclusivamente con tratamiento farmacológico y realiza la primera evaluación económica de la MPVEEG hasta la fecha en Europa. Los resultados obtenidos pueden ser escalables a otros contextos económicos en Europa. Por otro lado, describe datos sobre el impacto presupuestario de la implantación del MPVEEG en España.

7.2. ¿PODEMOS MEJORAR LA SEGURIDAD DE LOS PACIENTES EN EL CURSO DE LA MPVEEG?

Existen diferentes estudios que registran las complicaciones médicas asociadas a la MPVEEG. Las complicaciones son poco frecuentes (9-21%) ¹¹¹⁻¹¹³ y aportan escasa evidencia sobre factores asociados a una mayor probabilidad de complicaciones en el curso de la monitorización.

En la cohorte estudiada, la MPVEEG fue un procedimiento diagnóstico seguro, con una tasa de complicaciones médicas del 7,2% durante la hospitalización.

Ningún paciente falleció durante el procedimiento. Existen publicaciones que han reportado casos de SUDEP durante la MPVEEG (incidencia de 5 casos por 1.000 pacientes-año monitorizados)¹¹⁴. En la Unidad de Epilepsia del Hospital Germans Trías i Pujol (HGTiP) existe un protocolo de supresión progresiva del tratamiento con FAES durante el ingreso, nunca se suprime totalmente el tratamiento farmacológico el primer día y existe una supervisión continua por personal de enfermería desde el control de la unidad de ictus a través de un sistema video-EEG continuo con tele-monitorización. Esta protocolización y ubicación podrían ser la explicación de la ausencia de casos de SUDEP en la serie.

La proporción de efectos adversos fue 7,2%, similar a la publicada por Ley *et al.* [[103]](7,9%), Dodesberger *et al.*¹¹³ (9%) y mucho menor que la reportada por Noe *et al.*¹¹² (14%). La diferencia se debe a que, en esta última cohorte, se consideraba la presencia de clúster de crisis crisis tónico-clónicas como una complicación asociada a la monitorización.

En el presente estudio, el 2,8% de los pacientes evaluados presentaron complicaciones psiquiátricas y el 2,5% presentaron estatus epiléptico. Estos porcentajes son similares a otros trabajos (2,5%-3,4%)^{103,113} y (1,3%-3,8%)^{103,112,113}, respectivamente. En todos ellos el criterio diagnóstico de estatus epiléptico fue la presencia de una crisis superior a 5 minutos. En la serie de Noe *et al.*¹¹² la proporción de estatus epiléptico fue menor (0,67%) que en el estudio HGTiP porque utilizaron como criterio de estatus la presencia de una crisis superior a 30 minutos. Ninguno de los pacientes que presentaron un estatus epiléptico en las otras publicaciones^{103,112,113} requirieron tratamiento con fármacos anestésicos o intubación orotraqueal. En nuestra cohorte, un paciente de 8 que presentaron un estatus

7 DISCUSIÓN

epiléptico requirió sedación e intubación permaneciendo ingresado en la unidad de cuidados intensivos durante 3 días.

Las complicaciones traumáticas (1,4%) fueron similares a las del estudio de Ley *et al.*¹⁰³ (1,14%) y menores que en las series de Noe *et al.*¹¹² (2,75%) y Dobesberger *et al.*¹¹³ (2,9%). Esta escasa proporción de complicaciones traumáticas se relaciona probablemente con la restricción en la movilidad de los pacientes ingresados. Una encuesta reciente¹⁷² de unidades de monitorización en Europa mostró que en el 70% de los centros había una restricción de movilidad durante el estudio. En cambio, existen estudios¹⁷³⁻¹⁷⁵ donde los pacientes pueden levantarse de la cama sin avisar al profesional y reportan una proporción de complicaciones traumáticas superior (0,5%-9,5%).

En el protocolo HGTiP los pacientes están ubicados en la cama o sentados con protectores, especialmente adaptados, para evitar que se puedan lesionar durante las crisis. En caso de levantarse deben avisar al personal sanitario para supervisar el tránsito de la cama o de la silla al baño.

La frecuencia de complicaciones cardiovasculares fue 0,3%. Esta proporción es inferior a la serie de Ley *et al.*¹⁰³ (1,1%) y de Noe *et al.*¹¹² (2%). La única paciente registrada como complicación cardiovascular presentó una bradicardia extrema con un síncope convulsivo. Se realizó el diagnóstico de un bloqueo aurículo-ventricular de tercer grado que requirió la implantación de un marcapasos durante la hospitalización.

Existe poca evidencia bibliográfica sobre la presencia de factores clínicos asociados a la aparición de complicaciones durante la MPVEEG. En el estudio de esta tesis no se objetivaron variables clínicas pre MPVEEG asociadas a una mayor probabilidad de complicaciones como en otras publicaciones¹⁰³. En cambio, en la serie

de Dobesberger *et al.*¹¹³, la duración de la epilepsia se asoció a mayor proporción de complicaciones, la presencia de comorbilidad psiquiátrica se relacionó con un mayor riesgo de complicaciones psiquiátricas y el antecedente de estatus epiléptico se asoció con una mayor proporción de estatus epiléptico durante la MPVEEG. La diferencia con la serie de Dobesberger *et al.*¹¹³ puede estar relacionada con su mayor tamaño muestral¹¹³ (507 pacientes) y con la metodología, ya que dicotomizan el tiempo de evolución en mayor o menor de 17 años y comparan la probabilidad de la aparición de complicaciones en los dos grupos. En esta tesis la mediana del tiempo de evolución en el grupo con complicaciones fue superior (21,5 años) comparada con el grupo sin complicaciones (15,17 años) pero sin alcanzar significación estadística ($p=0,078$).

El número total de crisis y la proporción de crisis generalizadas tónico-clónicas se relacionaron con una mayor probabilidad de presentar complicaciones durante la MPVEEG. Este resultado también ha sido reportado en el trabajo de Noe *et al.*¹¹². Los pacientes que presentaron 5 o más crisis de cualquier tipo o 2 o más crisis generalizadas tónico-clónicas tuvieron una mayor probabilidad de presentar complicaciones. Además, los pacientes con complicaciones presentan ingresos hospitalarios más prolongados (7 días vs 5 días) con diferencias significativas.

Ante estos hallazgos es recomendable modificar la pauta de tratamiento farmacológico reintroduciendo los FAES para mejorar la seguridad de los pacientes durante la MPVEEG.

7.3. MPVEEG PARA LA PRECISIÓN DIAGNÓSTICA Y LA MEJORÍA CLÍNICA A LARGO PLAZO

Características de nuestra cohorte. Similitudes y diferencias con otras series

En el estudio HGTiP la MPVEEG predominó en población joven (media 40 años). Esta cifra fue similar a la reportada por otros autores^{55,97} y sensiblemente superior

7 DISCUSIÓN

al metanálisis de Sauro *et al.* (2016) (36 años) ¹¹¹. La proporción de pacientes evaluados mayores de 50 años fue de 26% y existió un ligero predominio del sexo femenino (55,4%) que es comparable con otros estudios (56 %-58,9%) ^{55,99,103}.

El tipo de epilepsia más frecuente fue la focal de lóbulo temporal (59%), comparable a la proporción de epilepsia focal del lóbulo temporal reportada por otras series (52%) ⁹⁹ y superior a la del trabajo de Chemmanam *et al.* ⁹⁸ (33%) en India que incluyó una mayor proporción de epilepsia focal de origen indeterminado (28%) debida a la restricción de exploraciones diagnosticas antes de la MPVEEG. En el grupo que completó el procedimiento Chemmanam *et al.* ⁹⁸ evidenciaron una proporción de epilepsia focal del lóbulo temporal del 52%. En la serie HGTiP, se realiza un estudio EEG ambulatorio y una exploración de RMN cerebral en todo paciente que es ingresado para MPVEEG.

Más de la mitad de los pacientes (52%) presentaron lesiones en la RMN cerebral, similar a la frecuencia reportada en otros trabajos ¹⁷⁶. La esclerosis mesial fue el hallazgo más frecuente (28,7%). Ghougassian *et al.* ⁹⁷ observaron una lesión potencialmente epileptiforme en el 18%, siendo la esclerosis mesial (96%) el hallazgo predominante. La diferencia con el estudio HGTiP estriba en que en este último se incluyeron todos los pacientes con hallazgos en neuroimagen, lesiones potencialmente epileptógenas o incidentales, y en el aumento de la sensibilidad diagnostica de la neuroimagen en los últimos 15 años.

La mediana de crisis mensuales en situación basal fue de 5 y aproximadamente una cuarta parte de los pacientes habían acudido al servicio de Urgencias en los últimos 6 meses. Ley ¹⁰³ reportó 6 crisis al mes y Sauro *et al.* 9,8 al mes (2016) ¹⁷⁷. Los estudios incluidos en este metaanálisis utilizaron criterios diferentes que pudieron sobrestimar la frecuencia basal de crisis mensual de la población estudiada; así, algunos incluyeron sólo a los pacientes que tuvieron crisis durante el

procedimiento y otros realizaron una estimación sobre información registrada de forma categórica (más de una crisis al día, menos de una crisis al día y más de una crisis por semana, menor o igual a una crisis por semana) ¹⁷⁸.

En el momento de la inclusión, el 77,4% de los pacientes seguían tratamiento combinado con más de dos FAES y el 37,8% con tres o más FAES. Estos datos son similares a los publicados por otros grupos ⁹⁸ y también han sido reportados en estudios de epilepsia refractaria en España: más de 60% en politerapia con al menos dos FAES y 39,4% en politerapia con tres o más FAES ¹⁷⁹.

La MPVEEG confirmó el diagnóstico de certeza de epilepsia refractaria en el 80% y el diagnóstico de FPNE (Fenómenos paroxísticos no epilépticos) en el 20 % de los pacientes. Estas cifras son similares a otros trabajos publicados ^{54,98,99,176}.

La tasa de reingresos del 20 % a lo largo de 10 años de seguimiento fue similar a la observada en los estudios de Dobesberger ¹¹³ (17%) y de Ley ¹⁰³ (22,9 %), mientras que fue de sólo del 3 % en el metaanálisis realizado por Sauro ¹¹¹, debido a un menor periodo de seguimiento (1-3 años) y por tanto menor probabilidad de reingreso.

En la serie HGTiP, el 68 % de los pacientes con certeza de epilepsia continuaron únicamente con tratamiento médico, el 20% fueron candidatos a procedimientos quirúrgicos y el 12% tratados con VNS. Este último procedimiento fue más frecuente en nuestra cohorte que en la serie Norteamericana de Benbadis ^{[[54]]} (VNS 2,7%, médico 78 %, quirúrgico 19,3 %), al ser el HGTiP centro de referencia en nuestra comunidad para el tratamiento con VNS.

Perfil de los pacientes que cambian el diagnóstico tras la MPVEEG

La información aportada por la MPVEEG condujo a un cambio diagnóstico en el 46,9% de los pacientes monitorizados y a un cambio terapéutico en el 59,4%.

En los últimos 20 años la MPVEEG ha demostrado beneficio en diversas publicaciones⁹⁵⁻⁹⁹ que han reportado cambio diagnóstico en el 50%-93% y terapéutico en el 64%-72% de los pacientes monitorizados, porcentajes similares a los de este trabajo de investigación.

A continuación, se revisa la experiencia de otros autores sobre los factores asociados al cambio de diagnóstico inicial tras la MPVEEG en comparación a los resultados es esta cohorte:

a) Tipo de epilepsia

El cambio diagnóstico ocurrió en el 42% de las epilepsias focales del lóbulo temporal, en el 51% de las extratemporales, en el 73% de las generalizadas y en el 80 % de los pacientes con FPNE. Villanueva *et al.*⁹⁹ reportaron la modificación combinada del diagnóstico y del tratamiento en el 59,6% de las epilepsias focales del lóbulo temporal, 58,3% de las epilepsias focales extratemporales, 63% de las epilepsias generalizadas y en el 100% de los FPNE.

b) Número de crisis durante la MPVEEG

El 84% de los pacientes presentaron crisis durante la monitorización. Estas cifras son similares a otros trabajos (75-97%)^{99,180}. Existió una diferencia significativa en el número de crisis durante la MPVEEG entre los pacientes con y sin cambio diagnóstico (4 versus 3). La ausencia de crisis durante la MPVEEG puede limitar la rentabilidad diagnóstica del estudio.

c) Frecuencia de FPNE: La frecuencia en la detección de FPNE fue del 35 % en el grupo de pacientes con cambió el diagnóstico frente al 7,4% en el grupo sin cambio en el diagnóstico, siendo la diferencia significativa. Estos hallazgos son similares en otras series que muestran como la identificación de FPNE es uno de los mayores logros de la MPVEEG^{54,99}.

d) Cambio terapéutico: El cambio diagnóstico comportó la modificación del tratamiento en el 70% frente al 48% en el grupo sin cambio, siendo esa diferencia significativa. Dentro del primer grupo se indicó cirugía resectiva en 3 pacientes e implantación de un VNS en 14 pacientes. Estos resultados son similares a los publicados⁹⁵⁻⁹⁹.

e) Remisión de crisis tras la MPVEEG: Nuestros hallazgos aportan evidencia sobre el beneficio de la MPVEEG en pacientes con epilepsia refractaria. El cambio diagnóstico se asoció a una remisión de las crisis epilépticas a los 12 meses tras la MPVEEG en el 48% de los pacientes. Además, el 46% de los sujetos en los que se identificaron FPNE estaban libres de crisis psicógenas al año del seguimiento. Por el contrario, en el grupo sin cambio diagnóstico se obtuvo la remisión de las crisis a los 12 meses en el 30% confirmando que los pacientes en los que la MPVEEG cambia el diagnóstico tienen una mejor respuesta clínica.

Diferencias entre los pacientes con epilepsia frente a FPNE tras la MPVEEG

En el estudio HGTiP ningún paciente presentó crisis epilépticas y crisis psicógenas en el mismo registro por lo que el diagnóstico de certeza tras el estudio fue dicotómico o epilepsia o FPNE. En el grupo de epilepsia en el 2% existían antecedentes de FPNE y en el grupo FPNE el 14 % habían presentado crisis epilépticas, en el total de la muestra la frecuencia de pacientes con antecedentes de crisis psicógenas y epilepsia fue del 4%. Estos resultados son similares a otros trabajos (5-22 %) ^{46,47,55-57}.

El tiempo de evolución del grupo con certeza de epilepsia refractaria tras la MPVEEG fue mayor que el del grupo con FPNE (18 vs. 6 años). Los hallazgos reportados por otros autores indican un tiempo de evolución similar en los pacientes con epilepsia refractaria ^{97,103,111,181} pero más prolongado, entre 10 y 12 años, en aquellos con FPNE ¹⁸². Se ha descrito que el tiempo de evolución inferior a 10,6 años se asocia a mejor pronóstico ^{46,49}, aunque este hallazgo no ha sido replicado en otros estudios ^{48,56}.

El 51,8% de los pacientes del grupo FPNE alcanzó la remisión de crisis psicógenas a los 12 meses de la MPVEEG. Esta frecuencia es superior a la publicada en otros trabajos que describen tasas de remisión de 28,2 % ⁴⁹, 35% ⁴⁶, 40% ⁴⁸. El menor tiempo de evolución del grupo FPNE y el abordaje multidisciplinario precoz con seguimiento psiquiátrico (66%), en la cohorte HGTiP pudieron determinar el mayor porcentaje de remisión ^{183,184}.

El cambio diagnóstico y terapéutico fue mayor en los pacientes con FNPE detectados en la MPVEEG (80,4% y 75%, respectivamente) que en los pacientes con certeza de epilepsia refractaria (37,3% y 55,4%). La supresión de FAES alcanzó el 57% a los 12 meses en los pacientes con FPNE tras la MPVEEG. Villanueva *et al.*⁹⁹ reportaron cambio de diagnóstico y tratamiento en el 100% y 92% del grupo con FPNE y en el 52% y 25% del grupo con certeza de epilepsia refractaria.

Los pacientes remitidos por epilepsia refractaria presentan un beneficio en el diagnóstico y el tratamiento tras la MPVEEG. Este beneficio es especialmente relevante en el grupo FPNE. El retraso en la comunicación del diagnóstico, y por tanto la demora en el inicio del tratamiento especializado, es uno de los factores que se asocian a una mayor morbilidad en los pacientes con FPNE⁴⁹.

Efecto del cambio del diagnóstico en la evolución de los pacientes después de la MPVEEG a largo plazo

Los pacientes con cambio diagnóstico presentaban un peor estado de salud definido por la escala QOLIE 10 en el momento basal frente al grupo sin cambio diagnóstico, pero mostraron una mejoría significativa de salud al año. Estos resultados deben interpretarse en el contexto de los cambios que la MPVEEG ocasiona en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes remitidos por epilepsia refractaria.

Se ha reportado que la frecuencia de crisis, el número de FAES y los efectos adversos asociados tienen un efecto devastador en la calidad de vida de los pacientes con epilepsia refractaria^{38,40,41}, sin embargo se desconoce si el cambio en el diagnóstico derivado de la realización MPVEEG se asocia a un mejor pronóstico a 1 año. Nuestros resultados confirman que la MPVEEG conduce a una mejora en la calidad de vida de los pacientes gracias a la reducción de la frecuencia de crisis al año y a una mejor selección del tratamiento farmacológico. Los pacientes con cambio en el diagnóstico tras la MPVEEG consumieron un menor número de

FAES a los 12 meses, una tercera parte de ellos debido a la identificación de FPNE y a la retirada de los FAES tras el diagnóstico.

Un hallazgo relevante en esta cohorte fue la reducción en el número de consultas al servicio de urgencias durante el primer año de seguimiento en comparación a la etapa previa a la MPVEEG. Este hecho no se relacionó con el cambio en el diagnóstico y estuvo en relación con la educación sanitaria recibida en nuestro centro durante el registro¹⁸⁵, resolviendo dudas relacionadas sobre el manejo de las crisis en domicilio, la necesidad de acudir a urgencias y que hacer en caso de olvido del tratamiento. Además, se facilitó un contacto telefónico y de mail para la resolución de dudas. Esta estrategia de formación que se realizó en todos los individuos que ingresaron en nuestra unidad puede ser un factor fundamental que disminuya las consultas a urgencias de los pacientes monitorizados.

En conjunto, los resultados de este estudio aportan evidencia para la realización de esta estrategia diagnóstica en los pacientes con epilepsia refractaria. Sin embargo, en la actualidad sólo el 29% de los pacientes con epilepsia refractaria en España son derivados para MPVEEG⁸⁷, lo que obliga a establecer acciones de información a gestores sanitarios, médicos y a los propios pacientes para facilitar su acceso a unidades de MPVEEG.

TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA EPILEPSIA HASTA LA MPVEEG E IMPACTO PRONOSTICO AL AÑO

El retraso en el diagnóstico de certeza y en la selección del paciente tributario a cirugía puede contribuir a un peor estado de salud por el efecto de las crisis no controladas, por los efectos adversos del tratamiento, por la comorbilidad psiquiátrica asociada, y por el incremento de mortalidad^{38,40,41,186}. La mediana de tiempo de evolución hasta el acceso a la MPVEEG fue de 16 años, similar a la descrita en el metaanálisis de Sauro¹¹¹ (14,7 años) y algo inferior a la de Ley¹⁰³ (18,3 años). La

reducción de la frecuencia de crisis, la reducción en el número de FAES, la reducción en el número de consultas a urgencias y la mejoría de la calidad de vida de los pacientes remitidos por epilepsia refractaria no se relacionó con el tiempo desde el inicio clínico hasta la realización del procedimiento. Este resultado indica que el tiempo de evolución hasta el acceso a la MPVEEG no determina un menor beneficio clínico por lo que no debe ser un criterio excluyente para la derivación de pacientes con epilepsia refractaria a unidades de monitorización.

Los pacientes con epilepsia refractaria tributarios a cirugía llegan con más de 15 años de evolución a las unidades de epilepsia para MPVEEG ¹⁸⁷. El beneficio del tratamiento quirúrgico resectivo, recomendado por sociedades científicas y con alto nivel de evidencia ^{118,188,189}, sobre la mejoría del estado de salud es mayor si la indicación quirúrgica se realiza con mayor antelación.

7.4. EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LA MPVEEG

El Real Decreto Ley 16/2012 de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud publicado en el Boletín oficial del estado por el ministerio de sanidad (MS) ¹⁹⁰ estableció que las decisiones de financiación de las nuevas tecnologías sanitarias deben basarse en la evidencia científica proporcionada por estudios de evaluación económica. Este trabajo aporta información relevante para apoyar la toma de decisión sobre la financiación de la MPVEEG en España. En la actualidad no existe ningún estudio en Europa y, por tanto, el presente proyecto es pionero en el contexto europeo. Además, su escalabilidad permite que sus resultados sean utilizados en economías similares a la española.

En la actualidad la única evaluación económica que analizó la MPVEEG para la selección del paciente quirúrgico frente a continuar con tratamiento farmacológico se realizó en Tailandia en 2017 ¹. Kitwitee *et al.* ¹¹⁵ concluyeron que la MPVEEG es una tecnología sanitaria coste-efectiva en Tailandia presentando un ratio de

coste efectividad incremental (RCEI) de 43.251 Thai Bat (1.194 Euros) por debajo del umbral coste-efectividad (umbral CE) de 160.000 Thai Bat (4.417 Euros)^{116,117}, recomendando su inclusión y cobertura por el sistema de salud tailandés. Esta investigación presentó una serie de limitaciones que esta tesis ha pretendido superar.

El estudio HGTiP incluyó 278 pacientes frente a 134 en el estudio de Kitwitee *et al.*¹¹⁵. El árbol de decisión utilizado en nuestro estudio fue un modelo de mayor complejidad que refleja de forma más precisa el proceso diagnóstico de una unidad de epilepsia refractaria con MPVEEG. Además, se incluyeron en la evaluación económica los pacientes con FPNE, un 20% de la cohorte, y el modelo diferenció a los pacientes con certeza de epilepsia refractaria tras la MPVEEG en quirúrgicos resectivos, candidatos a VNS y pacientes no quirúrgicos con tratamiento farmacológico, puesto que en estos grupos el uso de recursos y el pronóstico son totalmente diferentes.

El estudio tailandés¹¹⁵ incurrió en un sesgo de selección que afectó al cómputo de la efectividad y de los costes. En su trabajo los pacientes con MPVEEG que finalmente no fueron candidatos a cirugía se clasificaron en el grupo de tratamiento farmacológico (grupo comparador). Esto provocó un sesgo favorable al grupo MPVEEG en términos de efectividad, conservando únicamente los pacientes quirúrgicos resectivos que ostentaban el mejor pronóstico. A su vez, el coste del grupo de tratamiento farmacológico se fue incrementado dado que los pacientes trasvasados incluyeron el coste de haber realizado la MPVEEG. Este sesgo no se ha producido en nuestro estudio, donde todos los pacientes, con independencia del diagnóstico final, se mantuvieron en el grupo de MPVEEG con su correspondiente efectividad y coste.

Es pertinente señalar que los resultados de Kitwitee *et al.*¹¹⁵ son difícilmente escalables al contexto occidental debido a las diferencias en la práctica clínica. Los

procedimientos del estudio HGTIP fueron similares a los de la serie de Benbadis *et al.*⁵⁴ en Estado Unidos, donde el 18 % de los pacientes fueron sometidos a tratamiento resectivo (incluyendo los procedimientos invasivos) y el 2,7 % a la colocación de un VNS, el grupo mayoritario de pacientes evaluados tras MPVEEG siguieron con tratamiento médico. Por el contrario, en el estudio tailandés la proporción de pacientes quirúrgicos tras la MPVEEG fue del 65,4%. Esta proporción no es extrapolable a nuestro entorno. La MPVEEG en Europa y Estados Unidos selecciona para cirugía entre el 18% y el 42,8% de los pacientes evaluados incluyendo epilepsias lesionales y no lesionales^{54,99,103,191}. En la cohorte HGTIP el 13% fueron tratados quirúrgicamente, pero el 6,7% de los pacientes fueron derivados para procedimientos invasivos y fueron intervenidos en otro centro, sumando por tanto un total de 19,7%, cifra similar a la de las series publicadas^{54,99,103,191}.

En relación con el uso de recursos, la fuente de evaluación económica en el estudio HGTIP se basó en los resultados de la totalidad de la cohorte y refleja el algoritmo diagnóstico que puede variar según la complejidad de los pacientes. El uso de exploraciones como el PET cerebral o el SISCOM se restringieron a los pacientes con epilepsia focal no lesional refractaria o a pacientes con estudios no concordantes. El 52% de los pacientes tuvieron lesión siendo la esclerosis mesial el hallazgo radiológico más frecuente. La proporción de estudios PET o SISCOM en el total de pacientes con epilepsia refractaria fue del 6% y 4,5%, respectivamente, y en el grupo quirúrgico resectivo fue 7%, 14% respectivamente. En cambio, Kitwitee *et al.*¹¹⁵ realizaron una estimación por asunción de expertos de uso de PET en el 50% de grupo quirúrgico y de SISCOM en el 27%. Esta estimación se basó en datos de un estudio retrospectivo en el que el 40% de los pacientes quirúrgicos presentaban epilepsia focal extra-temporal refractaria¹⁹². Sin embargo en la serie de Kitwitee *et al.*¹¹⁵ el 80% de los pacientes quirúrgicos presentaban epilepsia focal lesional del lóbulo temporal, y el 50 % de pacientes quirúrgicos tenían esclerosis mesial. En una serie multicéntrica española⁸⁷ la proporción de PET en la población con epilepsia refractaria fue del

4%. Por tanto, el estudio de Kitwitee *et al.*¹¹⁵ no se corresponde con nuestro modelo asistencial y por consiguiente no es aplicable a nuestra población.

Debido a la diferencia de contextos económicos, la escalabilidad de Kitwitee *et al.*¹¹⁵ hacia el contexto europeo no parece plausible. Existen diferencias significativas en el coste unitario del uso de recursos. Por ejemplo, el coste unitario de la MPVEEG en España es cinco veces superior (5020 euros vs. 1000 euros), y de la cirugía resectiva casi diez veces superior (18.340 euros vs. 1900 euros), que en Tailandia. Además, es pertinente señalar que el umbral CE que utilizaron los autores del trabajo fue una estimación arbitraria basada en el Producto Interior Bruto per cápita de Tailandia^{116,117}. Esta metodología, a pesar de seguir las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, no está basado en evidencia empírica, una situación que también sucede en otros sistemas de salud como Reino Unido, Alemania o Italia, y hace que las conclusiones de muchos estudios deban tomarse con cierta cautela. En España, a pesar de no existir umbral CE explícito en la legislación, a petición del Ministerio de Sanidad se ha calculado un umbral basado en evidencia empírica, y que, aunque hasta ahora ha sido de uso implícito, confiere mayor fiabilidad a las conclusiones de los estudios¹⁵⁵. Los resultados de esta tesis muestran que la MPVEEG es una alternativa más efectiva que el tratamiento farmacológico, pero también más costosa, presentando un RCEI de 2.231 por AVAC. Esta cifra está por debajo del umbral CE de 20.000€ por AVAC en España¹⁵⁵, y por lo tanto, el MPVEEG es una tecnología coste-efectiva frente al tratamiento farmacológico. Las ganancias en salud proporcionadas por el MPVEEG, en términos de AVAC, parecen suficientes para compensar el coste incremental que supone su financiación.

En este estudio la opción MPVEEG reportó una efectividad incremental de casi 8 AVACs, es decir, que los pacientes del grupo MPVEEG obtendrán de promedio 8 años más de vida en plena salud. Esta efectividad incremental a favor de la MPVEEG se derivó de dos vertientes. Por un lado, del diagnóstico de certeza,

tanto en el grupo de epilepsia como en el grupo de FPNE, que da lugar a una individualización del tratamiento con una reducción significativa de la frecuencia de crisis y a una mayor proporción de pacientes sin crisis. Por otro lado, la selección del candidato quirúrgico aumentó la probabilidad de alcanzar la remisión de las crisis en estos pacientes.

El aumento de costes de la alternativa MPVEEG se relacionó con el uso de procedimientos como la propia MPVEEG y de otras exploraciones relacionadas con el estudio prequirúrgico como el SISCOM o el PET. Además, este coste incremental positivo estuvo asociado al cambio de tratamiento farmacológico tras la MPVEEG, que implicó un mayor uso de nuevos FAES que presentaron un mejor perfil de tolerabilidad, pero también un mayor coste. Este cambio en el patrón farmacológico ha sido también reportado en otros trabajos ^{193,194}. Finalmente, también se debe señalar que este coste incremental se debió al coste de la cirugía resectiva y de la implantación del VNS en los candidatos quirúrgicos, y de las visitas médicas asociadas. No obstante, la MPVEEG, a pesar de presentar un mayor coste por paciente frente al tratamiento farmacológico, supone también la reducción de costes en otros aspectos tras el diagnóstico de certeza de FPNE, que dará lugar a una reducción del coste medio de FAES del 55% y una reducción del de las consultas a urgencias del 75%.

El análisis de sensibilidad determinístico de este trabajo abordó diferentes escenarios asumiendo variaciones en los parámetros de efectividad y coste. Este análisis determinístico aportó, por un lado, robustez a los resultados de este estudio, corroborando que la MPVEEG es una tecnología coste-efectiva comparada con el tratamiento farmacológico, y por otro, escalabilidad a otros contextos económicos europeos con variaciones en sus costes unitarios. Por su parte, el análisis probabilístico arrojó que la probabilidad de que la MPVEEG sea una tecnología sanitaria coste-efectiva frente al tratamiento farmacológico, de acuerdo al umbral CE de 20.000€ por AVAC en España ¹⁵⁵, es del 100%.

7.5. IMPACTO PRESUPUESTARIO ESTIMADO DEL USO DE LA MPVEEG EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

En nuestro trabajo el impacto presupuestario del uso del MPVEEG en el primer año representa un un 1% del presupuesto de gasto sanitario público en España ¹⁹⁵, una cantidad significativa. Sin embargo, este impacto inicial se reduce radicalmente del primer al segundo año, para disminuir de forma leve en los años posteriores. Esta cifra supone en este caso un 0,1% del presupuesto de gasto sanitario público ¹⁹⁵ en España, probablemente un porcentaje más razonable que la inversión inicial. Queda en manos de los decisores valorar la viabilidad de abordar esta incorporación.

7.6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este no es un estudio controlado, si bien la mejor manera de evaluar cualquier estrategia de diagnóstico es un ensayo clínico aleatorizado (ECA) en el que los investigadores asignan al azar a los participantes a la estrategia experimental o de control y miden resultados de mortalidad, morbilidad, síntomas y calidad de vida. En el caso que nos ocupa, dado que la MPVEEG no es una técnica sustitutiva sino complementaria, no fue ético llevar a cabo un ECA en el que el grupo control no recibiera intervención y continuara exclusivamente con tratamiento médico.

En el estudio no se incluyeron a los pacientes tributarios para estudios invasivos en el grupo quirúrgico ya que los procedimientos derivados fueron realizados más de un año tras la MPVEEG, el límite de seguimiento de nuestra cohorte. Estos pacientes al año del estudio estaban en el grupo del tratamiento farmacológico.

El cuestionario EQ-5D-5L ¹⁹⁶ permite calcular la calidad de vida en términos de AVAC, medida de efectividad recomendada por las guías de evaluación económica ^{153,154}, y que habilita a las evaluaciones económicas a poder apoyar la toma de decisiones de financiación ¹⁶⁰. En este estudio, debido a la ausencia de un mapeo eficiente entre el cuestionario QOLIE-10 en epilepsia y el cuestionario EQ-5D-5L ¹⁹⁶, la valoración

de la calidad de vida en AVACs utilizada se obtuvo de la literatura^{157,163} en lugar de la muestra del estudio. Además, se realizaron asunciones sobre la desutilidad de algunos estados de salud no presentes en la literatura: la desutilidad de estar “libre de crisis” tras seguir tratamiento farmacológico se asumió igual a la de estar “libre de crisis” tras cirugía, la desutilidad de los pacientes con “persistencia de crisis” tras cirugía se asumió igual a la de los pacientes con “persistencia de crisis” con tratamiento farmacológico.

Dado que por motivos éticos, el grupo de control fue el mismo grupo de intervención en su momento basal, las probabilidades de transición del grupo de tratamiento farmacológico, tanto a corto como a largo plazo, se recogieron de la literatura^{158,159}. Debido al periodo de seguimiento realizado en el estudio clínico (1 año), las probabilidades de transición a largo plazo para el modelo de Markov (a partir del segundo año) se tomaron de la literatura¹⁵⁸. Por otra parte, debido a la ausencia en la literatura de las probabilidades de transición del grupo de FPNE que modifican el tratamiento farmacológico, la información de estos parámetros se tomó por acuerdo de opinión de expertos.

El coste de los fármacos se basó en el cálculo medio de la dosis de los FAES que se utiliza habitualmente en práctica clínica. El escenario ideal hubiera sido obtener la dosis diaria individualizada de cada FAE para cada paciente, pero no se disponía de esa información en el total de la muestra. La proporción de pacientes que después de 2 años libre de crisis abandonaron progresivamente el consumo de fármacos antiepilépticos se tomó de la literatura¹²¹ siguiendo el estudio de Burch *et al.*¹⁵⁷. Por otro lado, debido a la ausencia de datos sobre el coste de las complicaciones después de la cirugía, se tomaron los costes del Reino Unido, fuente ya utilizada por otra evaluación económica en España en el área de la neurología¹⁹⁷.

Para evaluar el impacto de estas asunciones en el resultado de la evaluación económica, se realizó un análisis de sensibilidad por escenarios y probabilístico, modificando parámetros de efectividad y costes. Los resultados de estos análisis demuestran la robustez y fiabilidad de la evaluación económica antes las asunciones realizadas, lo que permite afrontar con garantías este tipo de limitaciones.

La estimación del impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud, se utilizó como fuente los costes unitarios del sistema público de salud de Cataluña^{164,165} en lugar de una media de los costes unitarios de los diferentes servicios regionales de salud, como plan de contingencia a esta limitación, y para considerar la posible variación de los costes en Cataluña respecto al resto de España, se realizó un análisis de sensibilidad con dos escenarios variando al alza y a la baja los costes unitarios, respectivamente. Estos análisis han supuesto la variación del impacto presupuestario, y ofrecen un rango estimado del impacto presupuestario utilizando costes de una sola región.

Conclusiones

8

- 1.** La MPVEEG es segura y la frecuencia de efectos adversos asociados es del 7,2%. El número de crisis durante la monitorización o la aparición de crisis generalizadas tónico-clónicas se asocian a un mayor riesgo de complicaciones.
- 2.** La MPVEEG es una tecnología sanitaria eficaz para el diagnóstico de certeza de los pacientes remitidos por epilepsia refractaria. Sus hallazgos ocasionan un cambio de diagnóstico en el 46,9% de los pacientes y terapéutico en el 59,4%. Los pacientes con cambio diagnóstico tras la MPVEEG presentan mayor reducción de la frecuencia de crisis y del uso de recursos, tanto del consumo de FAES como de consultas a urgencias y mejor calidad de vida al año en comparación con los pacientes sin cambio diagnóstico.
- 3.** La reducción de la frecuencia de crisis, del número de FAES, del número de consultas a urgencias y la mejoría de la calidad de vida no se relaciona con el tiempo desde el inicio de las crisis epilépticas hasta la MPVEEG en pacientes remitidos por epilepsia refractaria.
- 4.** La MPVEEG es una tecnología sanitaria eficiente, y por tanto se recomienda su financiación e implantación por los sistemas de salud en España. Su inclusión supondría un impacto presupuestario cercano a los 800 millones de euros a nivel nacional en el primer año, que se reduce drásticamente a partir del segundo año hasta los 80 millones de euros para disminuir levemente en años posteriores. Queda en manos de los decisores valorar la viabilidad de abordar esta incorporación de acuerdo con la evidencia que se presenta en esta tesis.

Aplicabilidad de los resultados y líneas de investigación



9

9.1. APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS

Los resultados comunicados en la presente tesis son aplicables al ámbito de la seguridad de paciente hospitalizado en el curso de la MPVEEG. Apoyan la supervisión continua a través de sistemas de tele-monitorización centralizados, el uso de sistemas de protección en cama o sillón, y la incorporación de protocolos de supresión controlada del tratamiento anticomicial y de restricción de la movilidad durante la MPVEEG.

La investigación actual aporta signos de alarma que pueden anticipar la aparición de complicaciones como la presencia de 5 o más crisis o el registro de 2 o más crisis generalizadas tónico-clónicas durante la MPVEEG que pueden ser claves para la elaboración de protocolos terapéuticos individualizados en el momento del ingreso. Estas medidas pueden ser de gran valor para mejorar la seguridad de los pacientes evaluados.

También pueden ser aplicables en el ámbito de la efectividad clínica para facilitar el acceso de los pacientes con epilepsia refractaria a la MPVEEG donde se confirmará el diagnóstico y se individualizará el tratamiento. Los pacientes en los que cambió el diagnóstico tras la MPVEEG fueron los que presentaron una mayor mejoría en la calidad de vida al año. Uno de cada 5 pacientes remitidos cambió su diagnóstico inicial por FPNE. En este grupo de pacientes el abordaje multidisciplinario con seguimiento especializado fue determinante para una mejor evolución clínica tanto en la disminución del número de crisis psicógenas como en la reducción de uso de recursos. Los resultados de la tesis pueden ser aplicables para sensibilizar a los profesionales médicos y a las autoridades sanitarias para mejorar el flujo de derivación a las unidades de epilepsia para MPVEEG.

Los resultados de la evaluación económica de este estudio pueden ser utilizados para apoyar la financiación de la MPVEEG basada en evidencia científica. Este

trabajo es el primer estudio en el ámbito europeo que aporta datos en términos no sólo de efectividad si no de eficiencia de la MPVEEG en pacientes remitidos por epilepsia refractaria. Establece que la MPVEEG es una tecnología eficiente con resultados robustos que permiten recomendar su financiación en España. Esto supondría un impacto presupuestario cerca de los 1.000 millones de euros a nivel nacional en el primer año, que se reduce drásticamente hasta los 100.000 euros a partir del segundo año para permanecer estable. Queda en manos de los gestores sanitarios valorar la viabilidad de abordar esta incorporación.

9.2. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

El estudio HGTiP se realizó en una Unidad de Epilepsia con MPVEEG y un programa quirúrgico básico. Sus resultados deberían ser replicados en un estudio de coste-efectividad en unidades de Epilepsia con MPVEEG y con un programa quirúrgico de referencia tanto en población adulta como pediátrica para incluir pacientes candidatos a procedimientos quirúrgicos con electrodos intracraneales.

Uno de los factores que podrían ser determinantes en la derivación de los pacientes con epilepsia refractaria para MPVEEG es la diseminación del conocimiento sobre la efectividad y eficiencia de este procedimiento diagnóstico que además pueda mejorar la organización asistencial de los pacientes con epilepsia. Esta diseminación podría basarse en el uso de la metodología Delphi o de Focus group auspiciados por las sociedades científicas a nivel regional y nacional. Así mismo, utilizando las herramientas cualitativas mencionadas, se podría evaluar el impacto organizativo que la implantación MPVEEG podría tener sobre los profesionales sanitarios.

Una de las limitaciones de este estudio son las asunciones de la calidad de vida de los diferentes grupos por la inexistencia de esos datos y las probabilidades de transición del grupo FPNE. Por tanto, una línea de investigación futura consistiría en obtener esa información en escalas de vida validadas como la EQ-5D-5L, y

en trabajos clínicos propios para su uso en estudios de coste-efectividad en la población española.

Finalmente, falta por evaluar la perspectiva social del gasto sanitario en pacientes remitidos para MPVEEG por epilepsia refractaria. Los futuros estudios multicéntricos deberán recoger no solo de manera prospectiva los costes directos sanitarios sino también los costes directos no sanitarios como el transporte, o los costes indirectos como la pérdida de productividad o la necesidad de un cuidador. Estos datos pueden ser extraordinariamente relevantes para la financiación e implantación de la MPVEEG en nuestro medio teniendo en cuenta no solo las arcas públicas sino también las economías familiares.

Bibliografía

10

1. Carod FJ. Una visión transcultural de la patología neurológica y mental en una comunidad maya tzeltal de los Altos de Chiapas. *Rev Neurol.* 1996;24(131):848-854.
2. Falling T. The History and Stigma of Epilepsy. *Epilepsia.* 2003;44:12-14. doi:10.1046/j.1528-1157.44.s.6.2.x
3. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav.* 2010;17(1):103-108. doi:10.1016/j.yebeh.2009.10.023
4. Temkin O. *The Falling Sickness.* 2nd ed. (Johns Hopkins University Press, ed.); 1994.
5. Garcia-Albea E. *Historia de La Epilepsia.* (Masson, ed.). Barcelona; 1999.
6. Iniesta I. John Hughlings Jackson and our understanding of the epilepsies 100 years on. *Pract Neurol.* 2011;11(1):37-41. doi:10.1136/jnnp.2010.235192
7. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen - Dritte Mitteilung. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1931;94(1):16-60. doi:10.1007/BF01835097
8. Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Epilepsy: a paroxysmal cerebral dysrhythmia. *Brain A J Neurol.* 1937;60:377-388. doi:10.1093/brain/60.4.377
9. Feindel W. *Textbook of Epilepsy Surgery.* (Luders HO, ed.). London: Informa healthcare; 2008.
10. Almeida AN, Martinez V, Feindel W. The first case of invasive EEG monitoring for the surgical treatment of epilepsy: Historical significance and context. *Epilepsia.* 2005;46(7):1082-1085. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.66404.x
11. Haas LF. Hans Berger (1873–1941), Richard Caton (1842–1926), and electroencephalography. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry.* 2003;74(1):9 LP - 9. doi:10.1136/jnnp.74.1.9
12. Magiorkinis E, Diamantis A, Sidiropoulou K, Panteliadis C. Highlights in the History of Epilepsy: The Last 200 Years. Coppola G, ed. *Epilepsy Res Treat.* 2014;2014:582039. doi:10.1155/2014/582039
13. 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(4):470-472. doi:10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
14. 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;51(4):676-685. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
15. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475-482. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=24730690&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum.
16. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512-521. doi:10.1111/epi.13709
17. Fisher RS, Cross JH, French JA, 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):522-530. doi:10.1111/epi.13670

10 BIBLIOGRAFÍA

18. Dibbens LM, Mullen S, Helbig I, et al. Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Hum Mol Genet.* 2009;18(19):3626-3631. doi:10.1093/hmg/ddp311
19. Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet.* 2009;41(2):160-162. doi:10.1038/ng.292
20. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol.* 2016;131(2):211-234. doi:10.1007/s00401-015-1481-5
21. Spatola M, Dalmau J. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(3):345-353. doi:10.1097/WCO.0000000000000449
22. Britton JW, Dalmau J. Recognizing autoimmune encephalitis as a cause of seizures: Treating cause and not effect. *Neurology.* 2019;92(19):877-878. doi:10.1212/WNL.00000000000007444
23. Serrano-Castro PJ, Mauri-Llerda JA, Hernández-Ramos FJ, et al. Adult prevalence of epilepsy in Spain: EPIBERIA, a population-based study. *Sci World J.* 2015;2015. doi:10.1155/2015/602710
24. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-A review. *Epilepsy Res.* 2009;85(1):31-45. doi:10.1016/j.eplepsyres.2009.03.003
25. Haerer AF, Anderson DW, Schoenberg BS. Prevalence and clinical features of epilepsy in a biracial United States population. *Epilepsia.* 1986;27(1):66-75. doi:10.1111/j.1528-1157.1986.tb03503.x
26. Reggio A. Prevalence of epilepsy. A door-to-door survey in the Sicilian community of Riposto. *Ital J Neurol Sci.* 1996;17(2):147-151. doi:10.1007/BF02000846
27. Onal AE, Tumerdem Y, Ozturk MK, et al. İstanbul'da bir kırsal alanda epilepsi prevalansı. *Seizure.* 2002;11(6):397-401. doi:10.1053/seiz.2001.0665
28. Kelvin EA, Hesdorffer DC, Bagiella E, et al. Prevalence of self-reported epilepsy in a multiracial and multiethnic community in New York City. *Epilepsy Res.* 2007;77(2-3):141-150. doi:10.1016/j.eplepsyres.2007.09.012
29. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country. *Epilepsia.* 2008;49(7):1230-1238. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x
30. Dura-Trave T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes among children in Navarre, Spain: 2002 through 2005. *J Child Neurol.* 2008;23(8):878-882. doi:10.1177/0883073808314898
31. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res.* 2009;85(1):31-45. doi:10.1016/j.eplepsyres.2009.03.003
32. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2011;77(10):1005-1012. doi:10.1212/WNL.0b013e31822cfc90
33. Chin JH, Vora N. The global burden of neurologic diseases. *Neurology.* 2014;83(4):349-351. doi:10.1212/WNL.0000000000000610
34. Beghi E. Addressing the burden of epilepsy: Many unmet needs. *Pharmacol Res.* 2016;107:79-84. doi:10.1016/j.phrs.2016.03.003

35. Barrero-Hernandez FJ, Munuzuri-Sanz D, Casado-Torres A. [A descriptive study of intrahospital neurology service consultations]. *Rev Neurol.* 2003;36(11):1001-1004.
36. Mes-Sese G, Plaza-Macias I, Gonzalez-Caballero G, et al. [An analysis of avoidable admissions to a neurology service]. *Rev Neurol.* 2006;43(12):714-718.
37. Salas-Puig X, Iniesta M, Abraira L, Puig J. Accidental injuries in patients with generalized tonic-clonic seizures. A multicenter, observational, cross-sectional study (QUIN-GTC study). *Epilepsy Behav.* 2019;92:135-139. doi:10.1016/j.yebeh.2018.10.043
38. García-Ramos R, Pastor AG, Masjuan J, Sánchez C, Gil A. FEEN: Informe sociosanitario FEEN sobre la epilepsia en España. *Neurologia.* 2011;26(9):548-555. doi:10.1016/j.nrl.2011.04.002
39. Guekht A. Epilepsy, Comorbidities and Treatments. *Curr Pharm Des.* 2017;23(37):5702-5726. doi:10.2174/1381612823666171009144400
40. Luoni C, Bisulli F, Canevini MP, et al. Determinants of health-related quality of life in pharmacoresistant epilepsy: results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. *Epilepsia.* 2011;52(12):2181-2191. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03325.x
41. Blixen C, Ogede D, Briggs F, et al. Correlates of Stigma in People with Epilepsy. *J Clin Neurol.* 2020;16(3):423-432. doi:10.3988/jcn.2020.16.3.423
42. Luengo A, Parra J, Colás J, et al. Prevalence of epilepsy in northeast Madrid. *J Neurol.* 2001;248(9):762-767. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=Related Articles&IdFromResult=11596780&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=Related%20Articles&IdFromResult=11596780&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum).
43. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jette N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia.* 2007;48(12):2336-2344. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01222.x
44. de Timary P, Fouchet P, Sylin M, et al. Non-epileptic seizures: delayed diagnosis in patients presenting with electroencephalographic (EEG) or clinical signs of epileptic seizures. *Seizure.* 2002;11(3):193-197. doi:10.1053/seiz.2001.0617
45. Carton S, Thompson PJ, Duncan JS. Non-epileptic seizures: patients' understanding and reaction to the diagnosis and impact on outcome. *Seizure.* 2003;12(5):287-294. doi:10.1016/s1059-1311(02)00290-x
46. Arain AM, Hamadani AM, Islam S, Abou-Khalil BW. Predictors of early seizure remission after diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav.* 2007;11(3):409-412. doi:10.1016/j.yebeh.2007.07.017
47. Chen-Block S, Abou-Khalil BW, Arain A, et al. Video-EEG results and clinical characteristics in patients with psychogenic nonepileptic spells: The effect of a coexistent epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016;62:62-65. doi:10.1016/j.yebeh.2016.06.018
48. Durrant J, Rickards H, Cavanna AE. Prognosis and Outcome Predictors in Psychogenic Nonepileptic Seizures. *Epilepsy Res Treat.* 2011;2011:1-7. doi:10.1155/2011/274736
49. Reuber M, Pukrop R, Bauer J, Helmstaedter C, Tessendorf N, Erich Elger C. Outcome in psychogenic nonepileptic seizures: 1 to 10-year follow-up in 164 patients. *Ann Neurol.* 2003;53(3):305-311. doi:10.1002/ana.3000

50. Benbadis SR, Allen Hauser W. An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure*. 2000;9(4):280-281. doi:10.1053/seiz.2000.0409
51. Wyllie E, Friedman D, Lüders H, Morris H, Rothner D, Turnbull J. Outcome of psychogenic seizures in children and adolescents compared with adults. *Neurology*. 1991;41(5):742-744. doi:10.1212/wnl.41.5.742
52. Gates JR, Ramani V, Whalen S, Loewenson R. Ictal characteristics of pseudoseizures. *Arch Neurol*. 1985;42(12):1183-1187. doi:10.1001/archneur.1985.04060110065017
53. Szaflarski JP, Ficker DM, Cahill WT, Privitera MD. Four-year incidence of psychogenic nonepileptic seizures in adults in hamilton county, OH. *Neurology*. 2000;55(10):1561-1563. doi:10.1212/wnl.55.10.1561
54. Benbadis SR, O'Neill E, Tatum WO, Heriaud L. Outcome of prolonged video-EEG monitoring at a typical referral epilepsy center. *Epilepsia*. 2004;45(9):1150-1153. doi:10.1111/j.0013-9580.2004.14504.x
55. Mari F, Di Bonaventura C, Vanacore N, et al. Video-EEG study of psychogenic nonepileptic seizures: differential characteristics in patients with and without epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl 5:64-67. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00880.x
56. Meierkord H, Will B, Fish D, Shorvon S. The clinical features and prognosis of pseudoseizures diagnosed using video-EEG telemetry. *Neurology*. 1991;41(10):1643-1646. doi:10.1212/wnl.41.10.1643
57. Kutlubaev MA, Xu Y, Hackett ML, Stone J. Dual diagnosis of epilepsy and psychogenic nonepileptic seizures: Systematic review and meta-analysis of frequency, correlates, and outcomes. *Epilepsy Behav*. 2018;89:70-78. doi:10.1016/j.yebeh.2018.10.010
58. Cragar DE, Berry DTR, Fakhoury TA, Cibula JE, Schmitt FA. A review of diagnostic techniques in the differential diagnosis of epileptic and nonepileptic seizures. *Neuropsychol Rev*. 2002;12(1):31-64. doi:10.1023/a:1015491123070
59. Kerr MP, Mensah S, Besag F, et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(11):2133-2138. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03276.x
60. Woollacott IOC, Scott C, Fish DR, Smith SM, Walker MC. When do psychogenic nonepileptic seizures occur on a video/EEG telemetry unit? *Epilepsy Behav*. 2010;17(2):228-235. doi:10.1016/j.yebeh.2009.12.002
61. Parra J, Kanner AM, Iriarte J, Gil-Nagel A. When should induction protocols be used in the diagnostic evaluation of patients with paroxysmal events? *Epilepsia*. 1998;39(8):863-867. doi:10.1111/j.1528-1157.1998.tb01181.x
62. Perrin MW, Sahoo SK, Goodkin HP. Latency to first psychogenic nonepileptic seizure upon admission to inpatient EEG monitoring: evidence for semiological differences. *Epilepsy Behav*. 2010;19(1):32-35. doi:10.1016/j.yebeh.2010.06.006
63. Nei M, Bagla R. Seizure-related injury and death. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007;7(4):335-341. doi:10.1007/s11910-007-0051-1
64. Forsgren L, Hauser W, Olafsson E, Sander J, Sillanpaa M, Tomson T. Mortality of epilepsy in developed countries: a review. [Review] [55 refs]. *Epilepsia*. 2005;46:18-27.

65. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453-468. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=Related_Articles&IdsFromResult=8504780&ordinalpos=3&i-tool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum.
66. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(1):17-26. doi:10.1111/epi.13604
67. Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol*. 2008;7(11):1021-1031. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=18805738&ordinalpos=3&i-tool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum.
68. Chamorro-Munoz MI, Garcia-Martin G, Perez-Errazquin F, Romero-Acebal M, Garcia-Rodriguez A, Gutierrez-Bedmar M. Epidemiological study of mortality in epilepsy in a Spanish population. *Seizure*. 2017;46:19-23. doi:10.1016/j.seizure.2017.02.004
69. Sanchez-Larsen A, Fernandez-Perez I, Principe A, Ley M, Rocamora R. SUDEP in Spain: An Epilepsy Monitoring Unit based case series. *Seizure*. 2019;69:258-264. doi:10.1016/j.seizure.2019.05.014
70. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Hart YM, Shorvon SD. Remission of epilepsy: results from the National General Practice Study of Epilepsy. *Lancet (London, England)*. 1995;346(8968):140-144. doi:10.1016/S0140-6736(95)91208-8
71. 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(6):1069-1077. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
72. Kwan P, Brodie MJ. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? *Lancet Neurol*. 2010;9(1):27-29. doi:10.1016/S1474-4422(09)70304-7
73. Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol*. 2007;62(4):375-381. doi:10.1002/ana.21064
74. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology*. 2008;70(1):54-65. doi:10.1212/01.wnl.0000286959.22040.6e
75. French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia*. 2007;48 Suppl 1:3-7. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.00992.x
76. Neligan A, Bell GS, Elsayed M, Sander JW, Shorvon SD. Treatment changes in a cohort of people with apparently drug-resistant epilepsy: an extended follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(8):810-813. doi:10.1136/jnnp-2011-302085
77. Sancho J, Ivanez V, Molins A, Lopez Gomez V, Masramon X, Perez M. Changes in seizure severity and quality of life in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2010;19(3):409-413. doi:10.1016/j.yebeh.2010.08.011
78. Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, Hauser WA, French JA. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol*. 2007;62(4):382-389. doi:10.1002/ana.21166

10 BIBLIOGRAFÍA

79. Shorvon S, Luciano AL. Prognosis of chronic and newly diagnosed epilepsy: revisiting temporal aspects. *Curr Opin Neurol*. 2007;20(2):208-212.
80. Reuber M. The Etiology of Psychogenic Non-Epileptic Seizures: Toward a Biopsychosocial Model. *Neurol Clin*. 2009;27(4):909-924. doi:10.1016/j.ncl.2009.06.004
81. Choi H, Heiman G, Pandis D, et al. Seizure remission and relapse in adults with intractable epilepsy: a cohort study. *Epilepsia*. 2008;49(8):1440-1445. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01601.x
82. Lema SC, Chow MI, Resner EJ, et al. Endocrine and metabolic impacts of warming aquatic habitats: differential responses between recently isolated populations of a eurythermal desert pupfish. *Conserv Physiol*. 2016;4(1):cow047. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=Related Articles&IdsFromResult=27833749&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=Related%20Articles&IdsFromResult=27833749&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum).
83. Liimatainen SP, Raitanen JA, Ylinen AM, Peltola MA, Peltola JT. The benefit of active drug trials is dependent on aetiology in refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(7):808-812. doi:10.1136/jnnp.2007.132811
84. Langfitt JT, Wiebe S. Early surgical treatment for epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2008;21(2):179-183. doi:10.1097/WCO.0b013e3282f47931
85. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: A population-based analysis. *Epilepsia*. 2007;48(12):2336-2344. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01222.x
86. Janszky J, Schulz R, Ebner A. Clinical features and surgical outcome of medial temporal lobe epilepsy with a history of complex febrile convulsions. *Epilepsy Res*. 2003;55(1-2):1-8. doi:10.1016/s0920-1211(03)00087-1
87. Sancho J, Peña P, Rufo M, Palacios G, Masramon X, Rejas J. Health and non-health care resources use in the management of adult outpatients with drug-resistant epilepsy in Spain: A cost-of-illness study (LINCE study). *Epilepsy Res*. 2008;81(2-3):176-187. doi:10.1016/j.eplepsyres.2008.05.008
88. Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*. 2001;124(Pt 9):1683-1700. doi:10.1093/brain/124.9.1683
89. Rathore C, Radhakrishnan K. Concept of epilepsy surgery and presurgical evaluation. *Epileptic Disord*. 2015;17(1):19-31; quiz 31. doi:10.1684/epd.2014.0720
90. Binnie CD, Polkey CE, International League Against Epilepsy. Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993-1997: recommended standards. *Epilepsia*. 2000;41(10):1346-1349. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=Related Articles&IdsFromResult=11051133&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=Related%20Articles&IdsFromResult=11051133&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum).
91. European Federation of Neurological Societies Task Force. Presurgical Eval epilepsy surgery-European Stand *Eur J Neurol*. 2000;7 SRC-B:119-122.
92. Diehl B, Luders HO. Temporal Lobe Epilepsy: When Are Invasive Recordings Needed? *Epilepsia*. 2000;41(s3):S61-S74. doi:10.1111/j.1528-1157.2000.tb01536.x

93. Cossu M, Cardinale F, Castana L, et al. Stereoelectroencephalography in the presurgical evaluation of focal epilepsy: a retrospective analysis of 215 procedures. *Neurosurgery*. 2005;57(4):706-718; discussion 706-18.
94. Zumsteg D, Wieser HG. Presurgical Evaluation: Current Role of Invasive EEG. *Epilepsia*. 2000;41(s3):S55-S60. doi:10.1111/j.1528-1157.2000.tb01535.x
95. Binnie CD, Rowan AJ, Overweg J, et al. Telemetric EEG and video monitoring in epilepsy. *Neurology*. 1981;31(3):298-303. doi:10.1212/wnl.31.3.298
96. Boon P, De Reuck J, Drieghe C, De Bruycker K, Aers I, Pengel J. Long-term video-EEG monitoring revisited. The value of interictal and ictal video-EEG recording, a follow-up study. *Eur Neurol*. 1994;34 Suppl 1:33-39. doi:10.1159/000119507
97. Ghougassian DF, D'Souza W, Cook MJ, O'Brien TJ. Evaluating the utility of inpatient video-EEG monitoring. *Epilepsia*. 2004;45(8):928-932. doi:10.1111/j.0013-9580.2004.51003.x
98. Chemmanur T, Radhakrishnan A, Sarma SP, Radhakrishnan K. ORIGINAL RESEARCH ARTICLE A Prospective Study on the Cost-Effective Utilization of Long-Term Inpatient Video-EEG Monitoring in a Developing Country. 2009;26(2).
99. Villanueva V, Gutiérrez A, García M, et al. Utilidad de la monitorización Video-EEG en los pacientes con epilepsia farmacorresistente. *Neurología*. 2011;26(1):6-12. doi:10.1016/j.nrl.2010.09.029
100. American Clinical Neurophysiology Society. Guidel Guidel Rec Clin EEG Digit media Neurophysiol 23. 2006;8 SRC-B:122-124.
101. Friedman DE, Hirsch LJ. How long does it take to make an accurate diagnosis in an epilepsy monitoring unit? *J Clin Neurophysiol*. 2009;26(4):213-217. doi:10.1097/WNP.0b013e3181b2f2da
102. Alving J, Beniczky S. Diagnostic usefulness and duration of the inpatient long-term video-EEG monitoring: findings in patients extensively investigated before the monitoring. *Seizure*. 2009;18(7):470-473. doi:10.1016/j.seizure.2009.04.005
103. Ley M, Vivanco R, Massot A, Jiménez J, Roquer J, Rocamora R. Safety study of long-term video-electroencephalogram monitoring. *Neurol (English Ed)*. 2014;29(1):21-26. doi:10.1016/j.nrleng.2013.03.001
104. Burkholder DB, Britton JW, Rajasekaran V, et al. Routine vs extended outpatient EEG for the detection of interictal epileptiform discharges. *Neurology*. 2016;86(16):1524-1530. doi:10.1212/WNL.0000000000002592
105. Velis D, Plouin P, Gotman J, Da Silva FL. Recommendations regarding the requirements and applications for long-term recordings in epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48(2):379-384. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.00920.x
106. Shih JJ, Fountain NB, Herman ST, et al. Indications and methodology for video-electroencephalographic studies in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia*. 2018;59(1):27-36. doi:10.1111/epi.13938
107. Cascino GD. Use of routine and video electroencephalography. *Neurol Clin*. 2001;19(2):271-287. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=Related Articles&IdsFromResult=11358745&ordinalpos=3&i-tool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=Related%20Articles&IdsFromResult=11358745&ordinalpos=3&i-tool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum).

108. Benbadis SR, Allen Hauser W. An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure*. 2000;9(4):280-281. doi:10.1053/seiz.2000.0409
109. Yoshinaga H, Hattori J, Ohta H, et al. Utility of the scalp-recorded ictal EEG in childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42(6):772-777. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=11422334&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum.
110. Doherty CP, Cole AJ. The requirement for ictal EEG recordings prior to temporal lobe epilepsy surgery. *Arch Neurol*. 2001;58(4):678-680. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=11296007&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum.
111. Sauro KM, Wiebe N, Macrodimitris S, Wiebe S, Lukmanji S, Jetté N. Quality and safety in adult epilepsy monitoring units: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2016;57(11):1754-1770. doi:10.1111/epi.13564
112. Noe KH, Drazkowski JF. Safety of long-term video-electroencephalographic monitoring for evaluation of epilepsy. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(6):495-500. doi:10.1016/S0025-6196(11)60580-6
113. Dohesberger J, Walser G, Unterberger I, et al. Video-EEG monitoring: safety and adverse events in 507 consecutive patients. *Epilepsia*. 2011;52(3):443-452. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02782.x
114. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2013;12(10):966-977. doi:10.1016/S1474-4422(13)70214-X
115. Kitwitee P, Unnwongse K, Srikiyvilakul T, Yadee T, Limwattananon C. Cost-Utility of Video-Electroencephalography Monitoring Followed by Surgery in Adults with Drug-Resistant Focal Epilepsy in Thailand. *World Neurosurg*. 2017;98:750-760.e3. doi:10.1016/j.wneu.2016.11.041
116. National List of Essential Medicines Committee. Sub-Committee of Thai Working Group on Health Technology Assessment 2013 Meeting Report of 2nd Annual Meeting.
117. Nimdet K, Ngorsuraches S. Willingness to pay per quality-adjusted life year for life-saving treatments in Thailand. *BMJ Open*. 2015;5(10):e008123. doi:10.1136/bmjopen-2015-008123
118. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M, Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345(5):311-318. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=11484687&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum.
119. Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav*. 2008;12(4):501-539. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=18314396&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum.

120. Engel JJ, Wiebe S, French J, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neur. Neurology. 2003;60(4):538-547. doi:10.1212/01.wnl.0000055086.35806.2d
121. Wieser HG, Ortega M, Friedman A, Yonekawa Y. Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. J Neurosurg. 2003;98(4):751-763. doi:10.3171/jns.2003.98.4.0751
122. Devaux B, Chassoux F, Guenot M, et al. [Epilepsy surgery in France]. Neurochirurgie. 2008;54(3):453-465. doi:10.1016/j.neuchi.2008.02.041
123. Griessenauer CJ, Salam S, Hendrix P, et al. Hemispherectomy for treatment of refractory epilepsy in the pediatric age group: a systematic review. J Neurosurg Pediatr. 2015;15(1):34-44. doi:10.3171/2014.10.PEDS14155
124. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. Neurology. 1995;45(2):224-230. doi:10.1212/wnl.45.2.224
125. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. Neurology. 1998;51(1):48-55. doi:10.1212/wnl.51.1.48
126. Morris GL 3rd, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. Neurology. 1999;53(8):1731-1735. doi:10.1212/wnl.53.8.1731
127. Siddiqui F, Herial NA, Ali II. Cumulative effect of vagus nerve stimulators on intractable seizures observed over a period of 3years. Epilepsy Behav. 2010;18(3):299-302. doi:10.1016/j.yebeh.2010.04.008
128. Spanaki M V, Allen LS, Mueller WM, Morris GL 3rd. Vagus nerve stimulation therapy: 5-year or greater outcome at a university-based epilepsy center. Seizure. 2004;13(8):587-590. doi:10.1016/j.seizure.2004.01.009
129. Orosz I, McCormick D, Zamponi N, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children. Epilepsia. 2014;55(10):1576-1584. doi:10.1111/epi.12762
130. Labar D, Murphy J, Tecoma E. Vagus nerve stimulation for medication-resistant generalized epilepsy. E04 VNS Study Group. Neurology. 1999;52(7):1510-1512. doi:10.1212/wnl.52.7.1510
131. Marti AS, Parrent A, Mclachlan R, et al. BS16. VNS in generalized epilepsy: An assessment on the efficacy. Clin Neurophysiol. 2018;129:e219. doi:https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.04.564
132. Kostov K, Kostov H, Tauboll E. Long-term vagus nerve stimulation in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsy Behav. 2009;16(2):321-324. doi:10.1016/j.yebeh.2009.07.038
133. Lundgren J, Amark P, Blennow G, Stromblad LG, Wallstedt L. Vagus nerve stimulation in 16 children with refractory epilepsy. Epilepsia. 1998;39(8):809-813. doi:10.1111/j.1528-1157.1998.tb01173.x
134. Patwardhan R V, Stong B, Bebin EM, Mathisen J, Grabb PA. Efficacy of vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. Neurosurgery. 2000;47(6):1353-1358.

135. Morrell F, Kanner AM, de Toledo-Morrell L, Hoepfner T, Whisler WW. Multiple subpial transection. *Adv Neurol.* 1999;81:259-270.
136. Elliott RE, Morsi A, Kalhorn SP, et al. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav.* 2011;20(1):57-63. doi:10.1016/j.yebeh.2010.10.017
137. Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AG. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane database Syst Rev.* 2015;(4):CD002896. doi:10.1002/14651858.CD002896.pub2
138. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen H-U, Jonsson B. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol.* 2012;19(1):155-162. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x
139. Parés-Badell O, Barbaglia G, Jerinic P, Gustavsson A, Salvador-Carulla L, Alonso J. Cost of disorders of the brain in Spain. *PLoS One.* 2014;9(8). doi:10.1371/journal.pone.0105471
140. Pato-Pato A, Cimas-Hernando I, Lorenzo-Gonzalez JR, Vadillo-Olmo FJ. [The economic impact of epilepsy]. *Rev Neurol.* 2004;39(5):450-453.
141. Borghs S, Thieffry S, Noack-Rink M, et al. Health care cost associated with the use of enzyme-inducing and non-enzyme-active antiepileptic drugs in the UK: a long-term retrospective matched cohort study. *BMC Neurol.* 2017;17(1):59. doi:10.1186/s12883-017-0837-y
142. Tremblay G, Howard D, Tsong W, Patel V, De Rosendo J. Cost-effectiveness of perampanel for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures (PGTCS) in epilepsy: A Spanish perspective. *Epilepsy Behav.* 2018;86:108-115. doi:10.1016/j.yebeh.2018.06.002
143. Strzelczyk A, Griebel C, Lux W, Rosenow F, Reese J-P. The Burden of Severely Drug-Refractory Epilepsy: A Comparative Longitudinal Evaluation of Mortality, Morbidity, Resource Use, and Cost Using German Health Insurance Data. *Front Neurol.* 2017;8:712. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2017.00712>.
144. Villanueva V, Girón JM, Martín J, et al. Quality of life and economic impact of refractory epilepsy in Spain: The ESPERA study. *Neurol (Barcelona, Spain).* 2013;28(4):195-204. doi:10.1016/j.nrl.2012.04.012
145. Garcia B, vallejo torres L, Trujillo-Martin M, Perestelo-Perez L, Valcarcel-Nazco C, Aguilar P. Evaluación económica busca umbral para apoyar la toma de decisiones. *Rev Esp Salud Publica.* 2015;89:537-544. doi:10.4321/S1135-57272015000600002
146. Viteri C, Codina M, Cobaleda S, et al. Validación de la versión española del cuestionario de calidad de vida en epilepsia QOLIE-10. *Neurol (Barcelona, Spain).* 2008.
147. Shafer PO, Buelow J, Ficker DM, et al. Risk of adverse events on epilepsy monitoring units: a survey of epilepsy professionals. *Epilepsy Behav.* 2011;20(3):502-505. doi:10.1016/j.yebeh.2010.12.048
148. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia.* 1999;40(1):120-122. doi:10.1111/j.1528-1157.1999.tb02000.x
149. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, 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. doi:10.1111/epi.13121
150. Shorvon S. What is nonconvulsive status epilepticus, and what are its subtypes? *Epilepsia.* 2007;48 Suppl 8:35-38. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01344.x

151. Leitinger M, Trinkka E, Gardella E, et al. Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2016;15(10):1054-1062. doi:10.1016/S1474-4422(16)30137-5
152. INAHTA glossary 2006.
153. Andrew Briggs, Mark Sculpher KC. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation.* Oxford University Press; 2006.
154. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2015.
155. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Heal Econ (United Kingdom).* 2018;27(4):746-761. doi:10.1002/hec.3633
156. López-Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, et al. Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies. *Eur J Heal Econ.* 2010;11(5):513-520. doi:10.1007/s10198-010-0244-4
157. Burch J, Hinde S, Palmer S, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of technologies used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery: A systematic review and decision-analytical model. *Health Technol Assess (Rockv).* 2012;16(34):1-163. doi:10.3310/hta16340
158. Choi H, Sell RL, Lenert L, Goodman RR, Gilliam FG, Wong JB. Epilepsy Surgery for Pharmacoresistant Temporal Lobe Epilepsy. *Jama.* 2008;300(21):2497-2505.
159. Nair DR. Management of Drug-Resistant Epilepsy. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2016;22(1,Epilepsy):157-172. doi:10.1212/CON.0000000000000297
160. Vallejo-Torres L, Garcia-Lorenzo B, Castilla I, et al. *Valor Monetario de Un Año de Vida Ajustado Por Calidad: Estimación Empírica Del Coste de Oportunidad En El Sistema Nacional de Salud.* Santa Cruz de Tenerife; 2015.
161. Torrance GW, Thomas WH, Sackett DL. A utility maximization model for evaluation of health care programs. *Health Serv Res.* 1972;7(2):118-133.
162. INE 2011-2012.
163. Choi H, Sell RL, Lenert L, et al. Epilepsy surgery for pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: a decision analysis. *JAMA.* 2008;300(21):2497-2505. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=19050193&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum.
164. Catalunya G De. ORDRE SLT/42/2012, de 24 de febrer, per la qual es regulen els supòsits i conceptes facturables i s'aproven els preus públics corresponents als serveis que presta l'Institut Català de la Salut. *D Of la General Catalunya.* 2012;0:10706-10856.
165. Oficial D, Resoluci DELAS. Director gerent. 2013:1-127.
166. Orden SSI/1225/2014, de 10 de julio, por la que se procede a la actualización del sistema de precios de referencia de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud. *Bol Of del Estado.* 2014;171(7472):55477.

- 167.** Brosa M, Gisbert R, Rodríguez J, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics Spanish Res Artic.* 2005;2:64-78. doi:10.1007/BF03320900
- 168.** INE 2019.
- 169.** No Title. Idescat. Anuario estadístico de Cataluña 2020.
- 170.** Perucca, Emilio, Glynn Mike, Baulac Michel, De Boer Hanneke, Elger Christian, Kälviäinen Reetta, Little Ann, Mifsud Janet PA. *Epilepsy Research Priorities in Europe.* ILAE.
- 171.** Larry JJ, Longo DL. Precision Medicine — Personalized, Problematic, and Promising. *N Engl J Med.* 2015;372(23):2229-2234. doi:http://dx.doi.org/10.1056/NEJMs1503104
- 172.** Kobulashvili T, Höfler J, Dobesberger J, et al. Current practices in long-term video-EEG monitoring services: A survey among partners of the E-PILEPSY pilot network of reference for refractory epilepsy and epilepsy surgery. *Seizure.* 2016;38:38-45. doi:10.1016/j.seizure.2016.03.009
- 173.** Craciun L, Alving J, Gardella E, et al. Do patients need to stay in bed all day in the Epilepsy Monitoring Unit? Safety data from a non-restrictive setting. *Seizure.* 2017;49:13-16. doi:https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.05.006
- 174.** Sauro KM, Macrodimitris S, Krassman C, et al. Quality indicators in an epilepsy monitoring unit. *Epilepsy Behav.* 2014;33:7-11. doi:10.1016/j.yebeh.2014.01.021
- 175.** Fahoum F, Omer N, Kipervasser S, Bar-Adon T, Neufeld M. Safety in the epilepsy monitoring unit: A retrospective study of 524 consecutive admissions. *Epilepsy Behav.* 2016;61:162-167. doi:10.1016/j.yebeh.2016.06.002
- 176.** Hui ACF, Kwan P, Leung TW, Soo Y, Mok VCT, Wong LKS. Diagnostic value and safety of long-term video-EEG monitoring. *Hong Kong Med J.* 2007;13(3):228-230.
- 177.** Eisenman LN, Attarian H, Fessler AJ, Vahle VJ, Gilliam F. Self-reported seizure frequency and time to first event in the seizure monitoring unit. *Epilepsia.* 2005;46(5):664-668. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.58004.x
- 178.** Lampe E, Forster J, Herbst E, Spitz M, Frey L. Pre-admission clinical factors affect length of stay in the epilepsy monitoring unit. *Neurodiagn J.* 2014;54(2):138-147. doi:10.1080/21646821.2014.11079947
- 179.** Villanueva V, Girón JM, Martín J, et al. Impacto económico y en calidad de vida de la epilepsia resistente en España: Estudio ESPERA. *Neurología.* 2013;28(4):195-204. doi:10.1016/j.nrl.2012.04.012
- 180.** Mohan KK, Markand ON, Salanova V. Diagnostic utility of video EEG monitoring in paroxysmal events. *Acta Neurol Scand.* 1996;94(5):320-325. doi:10.1111/j.1600-0404.1996.tb07073.x
- 181.** Yogarajah M, Powell HWR, Heaney D, Smith SJM, Duncan JS, Sisodiya SM. Long term monitoring in refractory epilepsy: The gowers unit experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(3):305-310. doi:10.1136/jnnp.2008.144634
- 182.** Alessi R, Valente KD. Psychogenic nonepileptic seizures: Should we use response to AEDS as a red flag for the diagnosis? *Seizure.* 2014;23(10):906-908. doi:10.1016/j.seizure.2014.07.016

- 183.** McKenzie P, Oto M, Russell A, Pelosi A, Duncan R. Early outcomes and predictors in 260 patients with psychogenic nonepileptic attacks. *Neurology*. 2010;74(1):64-69. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c7da6a
- 184.** Hall-Patch L, Brown R, House A, et al. Acceptability and effectiveness of a strategy for the communication of the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*. 2010;51(1):70-78. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02099.x
- 185.** Díez B, Fumanal A, Casanovas C, et al. Intervención educativa en pacientes con epilepsia ingresados en la Unidad de Monitorización de Epilepsia del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. *Rev Científica la Soc Española Enfermería Neurológica*. 2012;35(1):12-19. doi:10.1016/s2013-5246(12)70013-2
- 186.** Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav*. 2014;37:59-70. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=24980390&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum.
- 187.** Benbadis SR, Tatum WO, Vale FL. When drugs don't work: an algorithmic approach to medically intractable epilepsy. *Neurology*. 2000;55(12):1780-1784. doi:10.1212/wnl.55.12.1780
- 188.** Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314-319. doi:10.1056/NEJM200002033420503
- 189.** Benbadis SR, Heriaud L, Tatum WO, Vale FL. Epilepsy surgery, delays and referral patterns-are all your epilepsy patients controlled? *Seizure*. 2003;12(3):167-170. doi:10.1016/s1059-1311(02)00320-5
- 190.** Estado J. BOE-A-2012-5403-consolidado. 2012:1-36.
- 191.** Kumar-Pelayo M, Oller-Cramsie M, Mihu N, Harden C. Utility of video-EEG monitoring in a tertiary care epilepsy center. *Epilepsy Behav*. 2013;28(3):501-503. doi:10.1016/j.yebeh.2013.06.015
- 192.** Yu S, Lin Z, Liu L, et al. Long-term outcome of epilepsy surgery: A retrospective study in a population of 379 cases. *Epilepsy Res*. 2014;108(3):555-564. doi:10.1016/j.eplepsyres.2013.12.004
- 193.** Henning O, Baftiu A, Johannessen SI, Landmark CJ. Withdrawal of antiepileptic drugs during presurgical video-EEG monitoring: An observational study for evaluation of current practice at a referral center for epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(4):243-251. doi:10.1111/ane.12179
- 194.** Ferrer P, Raffaniello C, Sabaté M, et al. Cross-National comparison of antiepileptic drug use: Catalonia, Denmark and Norway, 2007-2011. *Epidemiol Biostat Public Heal*. 2014;11. doi:10.2427/9405
- 195.** Ministerio de Salud. 2018.
- 196.** Wijnen BFM, Mosweu I, Majoie MHJM, et al. A comparison of the responsiveness of EQ-5D-5L and the QOLIE-31P and mapping of QOLIE-31P to EQ-5D-5L in epilepsy. *Eur J Heal Econ*. 2018;19(6):861-870. doi:10.1007/s10198-017-0928-0
- 197.** Garcia-Lorenzo B, Del Pino-Sedeño T, Rocamora R, López JE, Serrano-Aguilar P, Trujillo-Martín MM. Stereoelectroencephalography for Refractory Epileptic Patients Considered for Surgery: Systematic Review, Meta-Analysis, and Economic Evaluation. *Clin Neurosurg*. 2019;84(2):326-338. doi:10.1093/neuros/nyy261

Anexos

11

ANEXO 1A: ORDENACIÓN TERCIARISMO EN EPILEPSIA CATSALUT



CatSalut. Instrucció 12/2012
 Reordenació de la cirurgia de l'epilèpsia.
 Serveis-àrees d'alta especialització.

Assumpte

Reordenació de l'atenció de la cirurgia de l'epilèpsia. Serveis-àrees d'alta especialització

Annex III. Relació d'unitats expertes en cirurgia de l'epilèpsia que conformem la UFCE de Catalunya

Àmbit d'aplicació

Servei Català de la Salut (CatSalut)

Sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT)

Índex

1. Exposició de motius
2. Àmbit d'aplicació
3. Objecte
4. Serveis-àrees d'alta especialització en l'atenció quirúrgica de l'epilèpsia
5. Model assistencial i organitzatiu. Unitats expertes en cirurgia de l'epilèpsia, que conformem la Unitat Funcional de Cirurgia d'Epilèpsia (UFCE) de Catalunya i xarxa de centres hospitalaris
 - 5.1. Centres hospitalaris
 - 5.2. Unitats expertes en cirurgia de l'epilèpsia. Unitat Funcional de Cirurgia d'Epilèpsia (UFCE) de Catalunya
6. Sistema d'informació. Registre i avaluació
7. Implantació
8. Seguiment i avaluació
9. Disposicions addicionals
10. Disposició transitòria
11. Entrada en vigor

Annexos

Annex I. Requeriments generals de les unitats expertes en cirurgia de l'epilèpsia

Annex II. Catàleg d'activitats de les unitats expertes en cirurgia de l'epilèpsia

1. Exposició de motius

L'epilèpsia és una de les patologies neurològiques més freqüents. La incidència és de 50 nous casos per cada 100.000 habitants/any. Els estudis de prevalença indiquen que prop del 0,5% de la població pateix epilèpsia. Si bé un 80% dels casos es controlen amb fàrmacs, en un 20% els pacients continuen amb crisis, malgrat el tractament. Es denomina *epilèpsia farmacoresistent*, definida com la persistència de crisis després del tractament en almenys 2 fàrmacs antiepilèptics en dosi màxima, ja sigui en forma combinada o com a monoteràpia successiva. Dels pacients resistents al tractament, almenys un 60% són candidats a cirurgia de l'epilèpsia. Del tractament quirúrgic, es pot esperar un control del 50 al 70% dels pacients en comparació al 3-4% amb tractament farmacològic.

La justificació de l'opció quirúrgica consisteix fonamentalment en l'elevat risc de morbimortalitat associada a mort sobtada i accidents, així com la reducció de la qualitat de vida entre els pacients epilèptics.

Les guies internacionals sobre cirurgia de l'epilèpsia suggereixen que cada equip quirúrgic hauria de realitzar com a mínim 25 procediments a l'any per assegurar suficient expertesa.

Coordinar les principals unitats d'epilèpsia a Catalunya permetrà optimitzar els recursos humans i materials existents per complir els estàndards internacionals. Una unitat funcional d'epilèpsia pot ser altament competitiva en l'àmbit nacional i internacional, en concentrar un nombre elevat de pacients, tant adults com pediàtrics, permetent millores en l'àmbit assistencial, docent i de recerca.

Amb aquest model de reordenació del procés d'atenció i de xarxa coordinada de serveis i d'atenció, d'acord amb el nivell de complexitat requerit es contribueix al repte de la sostenibilitat del sistema sanitari públic, la millor racionalització i adequada utilització dels recursos, la millora del nivell de qualitat assistencial i la millora de l'equitat en els resultats. També ha de facilitar la millora en la transferència de coneixement i d'innovació.

D'acord amb el Pla d'ordenació dels serveis d'alta especialització 2011-2015 de Catalunya.

Vista la proposta de la Comissió de Serveis d'Alta Especialització, creada per Resolució del director del CatSalut de 18 d'octubre de 2010.

Vista la proposta del director general de Regulació, Planificació i Recursos Sanitaris, en virtut de les competències que li són conferides per l'article 7, lletres e i g, del Decret 37/2011, de 4 de gener, de reestructuració del Departament de Salut.

Atès l'article 9 del Decret 66/2010, de 25 de maig, pel qual es regula l'establiment dels convenis i contractes de gestió de serveis assistencials en l'àmbit del Servei Català de la Salut, que preveu les instruccions del Servei Català de la Salut i que estableix que les entitats proveïdores de serveis sanitaris han de complir les instruccions que el Servei Català de la Salut dicti en el marc de les seves competències.

Atès l'article 6.1.c de la Llei 15/1990, de 9 de juliol, d'ordenació sanitària de Catalunya, que estableix la finalitat al CatSalut de la coordinació de tot el dispositiu sanitari públic i de cobertura pública i la millor utilització dels recursos disponibles, i d'acord amb l'article 7.1.a, que estableix la funció de l'ordenació sanitària, i l'article 7.1 f, que preveu la funció d'establiment de directrius generals i criteris d'actuació vinculants quant als centres, els serveis i establiments sanitaris pel que fa a la seva coordinació amb el dispositiu sanitari públic.

D'acord amb el conseller de Salut, i en exercici de les facultats que m'atorguen els articles 16 i 17 de la Llei 15/1990, de 9 de juliol, d'ordenació sanitària de Catalunya, dicto aquesta Instrucció.

2. Àmbit d'aplicació

Servei Català de la Salut (CatSalut).

Sistema sanitari Integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT).

3. Objecte

L'objecte d'aquesta Instrucció és establir, d'acord amb el Pla de reordenació dels serveis d'alta especialització:

1. L'ordenació del procés pel que fa a la confirmació diagnòstica, la indicació i la

realització dels procediments quirúrgics del pacients amb epilèpsia farmacoresistent.

2. Les unitats expertes en cirurgia de l'epilèpsia. Aquestes unitats conformen la Unitat Funcional de Cirurgia d'Epilèpsia (UFCE) de Catalunya.

Les referències que es fan en aquesta Instrucció als centres hospitalaris –centres hospitalaris de referència, centres hospitalaris de proximitat– es fan únicament als efectes del que estableix la Instrucció. En qualsevol cas, les referències es fan sense perjudici de la classificació dels hospitals establerta a l'article 4 del Decret 170/2010, de 16 de novembre, de regulació del sistema de pagament dels convenis i contractes de serveis assistencials en l'àmbit del Servei Català de la Salut.

Les previsions d'aquesta Instrucció no tenen caràcter clínic. Tenen exclusivament un caràcter organitzatiu i d'ordenació dels corresponents serveis en el si del CatSalut.

4. Serveis-àrees d'alta especialització en l'atenció quirúrgica de l'epilèpsia

En el marc de la reordenació dels serveis d'alta especialització en relació amb l'epilèpsia refractària/farmacoresistent, s'han identificat una sèrie de procediments diagnòstics, terapèutics i pal·liatius que es consideren com a serveis-àrees d'alta especialització en l'atenció quirúrgica de l'epilèpsia.

Es considera que l'atenció sanitària, en el cas de l'epilèpsia refractària/farmacoresistent, ha de ser efectuada d'una forma multidisciplinària, integrada i coordinada, a la vegada que cal optimitzar els mitjans disponibles i concentrar l'expertesa.

A aquest efecte, s'han seguit criteris de baix nombre de casos i procediments que requereixen un grau d'expertesa elevat que només es pot assolir i mantenir a partir d'un nombre mínim de casos anual, així com per tal de disposar del conjunt de professionals en els àmbits de diagnòstic i tractament de l'epilèpsia, tant del nen com de l'adult, que tinguin la dedicació específica requerida. Paral·lelament, la concentració d'aquests procediments s'ha de basar en l'avaluació periòdica dels seus resultats clínics.

Els procediments diagnòstics no invasius comprenen:

- Vídeo EEG no invasiu.
- Vídeo EEG invasiu.
- Electroencefalografia.
- Neuropsicologia de l'epilèpsia.
- Avaluació psiquiàtrica.
- RNM cerebral amb protocol d'epilèpsia.
- PET.
- SPECT/SISCOM.

Els procediments diagnòstics invasius i terapèutics comprenen:

- Estimulació cortical extra i intraoperatòria per a la determinació de funcions cerebrals.
- Prova de Wada per a la lateralització de llenguatge i memòria.
- Implantació d'elèctrodes.
- Implantació d'estimulador vagal.
- Implantació d'elèctrodes al forat oval.
- Implantació d'elèctrodes esfenoidals.
- Implantació d'estimulador cerebral profund.
- Reseccions lobars en les seves diverses variacions.
- Topectomies.
- Lesionectomies.
- Transseccions subpials múltiples.
- Callosotomia.
- Hemisferectomia en les seves diverses variacions.

Altres procediments terapèutics que es podran oferir als pacients:

- Rehabilitació neuropsicològica en epilèpsies farmacoresistents.
- Rehabilitació neuropsicològica postcirurgia d'epilèpsia.
- Tractament de la comorbiditat psiquiàtrica associada a l'epilèpsia farmacoresistent, abans i després de la cirurgia.
- Fàrmacs experimentals i teràpies noves d'estimulació en el marc d'assajos clínics.

El CatSalut podrà incloure altres procediments en els serveis-àrees d'alta especialització en l'atenció quirúrgica de l'epilèpsia.

5. Model assistencial i organitzatiu. Unitats expertes en cirurgia de l'epilèpsia, que conformem la Unitat Funcional de Cirurgia d'Epilèpsia (UFCE) de Catalunya i xarxa de centres hospitalaris

5.1. Centres hospitalaris

La identificació d'un pacient amb la sospita diagnòstica fonamentada d'epilèpsia farmacoresistent és més freqüent que es produeixi a nivell hospitalari, bé a un nivell bàsic o de referència.

Aquests centres derivaran els pacients a les unitats expertes en cirurgia de l'epilèpsia. La derivació de pacients a les unitats expertes en cirurgia de l'epilèpsia farmacoresistent està orientada a identificar pacients que siguin potencials candidats a tractament quirúrgic.

Centres hospitalaris de proximitat

Amb caràcter general, cal considerar que el centre hospitalari responsable de l'atenció als pacients és el centre hospitalari del territori que disposi dels corresponents recursos especialitzats adequats per al diagnòstic i tractament de l'epilèpsia.

Atenent a la complexitat clínica, en el context de l'epilèpsia farmacoresistent, el centre hospitalari que consideri la necessitat de valoració per possible indicació quirúrgica derivarà el pacient a la unitat experta en cirurgia de l'epilèpsia seguint el protocol de derivació.

Els hospitals que disposen de les unitats expertes en cirurgia de l'epilèpsia que es defineixen en l'apartat 5.2. actuaran com a centres de proximitat quan així es consideri d'acord amb la residència del pacient i els criteris del CatSalut.

5.2. Unitats expertes en cirurgia de l'epilèpsia. Unitat Funcional de Cirurgia d'Epilèpsia (UFCE) de Catalunya

El model derivat de la concentració que es proposa té un impacte en la reordenació de serveis sanitaris que es desenvolupa en el sistema de salut, la qual cosa comporta redissenyar i adaptar els centres de referència terciaris, pel que fa a l'atenció quirúrgica de l'epilèpsia amb una orientació explícita que ha d'implantar el compliment dels requeriments que

consten a l'annex I, així com el catàleg d'activitats (annex II).

Unitats expertes en cirurgia de l'epilèpsia

Les unitats expertes en cirurgia de l'epilèpsia es determinen d'acord amb els requeriments d'expertesa, organització assistencial multidisciplinària, nivell de recursos especialitzats, mitjans diagnòstics i resultats clínics, i d'acord amb els criteris de planificació i oferta de serveis. Les unitats expertes en cirurgia de l'epilèpsia ha de complir els requeriments que consten a l'annex I.

Han de portar a terme el catàleg d'activitats que consta a l'annex II. Els objectius en l'àmbit de la investigació, desenvolupament i docència també es detallen a l'annex II.

A l'annex III, hi consta l'ordenació terciària on consten les unitats expertes en cirurgia de l'epilèpsia.

Protocol clínic de derivació a les unitats expertes en cirurgia de l'epilèpsia

Les unitats expertes en cirurgia de l'epilèpsia, que conformem la Unitat Funcional de Cirurgia d'Epilèpsia (UFCE) de Catalunya, han de proposar al CatSalut el protocol clínic de derivació. Aquest protocol establirà el criteris clínics i assistencials que ordenaran la derivació a aquestes unitats i serà únic per a totes les unitats, i haurà de complir els criteris del CatSalut en relació amb l'accés a l'atenció.

Diagnòstic diferencial. Un aspecte concret és el diagnòstic diferencial que es planteja respecte d'altres esdeveniments paroxístmics no epilèptics i que requereix de procediments com el vídeo EEG ambulatori o vídeo EEG no prequirúrgic. En aquest supòsit, en funció de la disponibilitat de recursos de diferents centres de la xarxa, i d'acord amb els criteris del CatSalut, han de ser realitzats en les unitats expertes. Per tant, en el cas de la derivació procedent de determinats centres comportarà una adaptació del protocol de derivació, atenent als criteris de diagnòstic diferencial no terciari i als criteris d'ordenació del CatSalut.

Unitat Funcional de Cirurgia de l'Epilèpsia (UFCE) de Catalunya

Les unitats expertes en cirurgia de l'epilèpsia conformem la Unitat Funcional de Cirurgia d'Epilèpsia (UFCE) de Catalunya.

La finalitat de la UFCE és garantir un diagnòstic acurat, la indicació i tractament més adient, i l'equitat en resultats. En aquest sentit, la UFCE té com a funció avaluar, diagnosticar i tractar els pacients amb epilèpsia focals resistents als fàrmacs antiepilèptics.

Ha d'oferir una atenció multidisciplinària completa tant a pacients ambulatoris com hospitalitzats i proporcionar tot el ventall de procediments terapèutics, farmacològics i quirúrgics, incloent teràpies de recerca i alternatives no disponibles en altres centres.

Un objectiu prioritari de la UFCE ha de ser la detecció precoç de l'epilèpsia resistent a fàrmacs i la cirurgia precoç per evitar el deteriorament cognitiu –especialment en població pediàtrica, però també en els adults–, social i laboral que s'associa a aquest tipus de patologia quan les crisis es mantenen de forma indefinida en el temps.

La UFCE disposarà per a totes les unitats expertes de protocols únics i homogenis, per a la derivació de pacients des de la resta de centres de la xarxa que afavoreixi el flux àgil de pacients amb epilèpsia farmacoresistent des d'hospitals de diferents nivells d'especialització. Així mateix, disposarà de protocols d'avaluació prequirúrgica –incloent avaluació neuropsicològica i psiquiàtrica–. Aquests protocols hauran de complir els criteris generals del CatSalut en relació amb l'accés a l'atenció, en especial pel que fa a l'equitat territorial, d'accés i de nivell de resultats.

Així mateix, es realitzaran sessions conjuntes de maneig de pacients per discussió de casos complexos i portarà a terme les funcions d'assessorament, suport i resolució de consultes.

Acords formals de col·laboració

Els hospitals amb unitats expertes en cirurgia de l'epilèpsia que conformen la UFCE han de formalitzar un marc de col·laboració orientat a concretar l'ordenació dels recursos, el sistema organitzatiu, els nivells de responsabilitat i el sistema de seguiment i avaluació del procés i resultats. Els acords de col·laboració han de complir els criteris i requeriments del CatSalut.

Els centres amb unitats expertes hauran de formalitzar el corresponent conveni de col·laboració, als efectes de la implantació del model d'ordenació establert.

Sense perjudici d'altres aspectes que el CatSalut consideri, des del punt de vista organitzatiu la UFCE ha de tenir un coordinador únic, responsable del procés organitzatiu i bon funcionament, així com de l'avaluació. Aquest aspecte haurà de quedar recollit en el conveni de col·laboració signat entre les entitats que conformen la UFCE.

6. Sistema d'informació. Registre i avaluació

S'establirà un sistema d'informació d'acord amb les indicacions del CatSalut, en el qual la UFCE registrarà les dades administratives i clíniques que determini el CatSalut, amb la finalitat de permetre efectuar el seguiment de l'activitat que realitzen i avaluar-ne els resultats clínics de forma periòdica.

7. Implantació

La Gerència de Planificació, Compra i Avaluació de Serveis Assistencials i les gerències de les regions sanitàries portaran a terme les corresponents actuacions d'implantació, coordinació i seguiment.

Les regions sanitàries vetllaran per la correcta implantació d'aquesta Instrucció en els respectius àmbits territorials i portaran a terme el seguiment dels fluxos de pacients.

8. Seguiment i avaluació

El CatSalut elaborarà el corresponent informe anual a partir de l'anàlisi de l'activitat i de l'avaluació dels resultats. Amb aquesta finalitat, també el CatSalut podrà realitzar auditories clíniques, si escau.

El CatSalut durà a terme el seguiment i l'avaluació de la reordenació.

9. Disposicions addicionals

Primera. Les entitats proveïdores de serveis sanitaris i els centres hospitalaris han de verificar el compliment dels requisits d'assegurament, residència i cobertura pel CatSalut.

En cas de persones no residents a Catalunya, cal que es compleixi el que estableix el Reial decret 1207/2006, de 20 d'octubre, pel qual es

regula la gestió del Fons de cohesió sanitària i normativa de desenvolupament, així com complir el que preveu la Instrucció 02/2011 del CatSalut, Fons de cohesió sanitària. Assistència a persones residents derivades entre comunitats autònomes. Sistema d'informació del Fons de cohesió sanitària.

Segona. El CatSalut adaptarà el contracte amb els centres, la seva avaluació i el sistema de pagament al programa compartit que es defineixi i aprovi per l'òrgan competent.

10. Disposició transitòria

Per tal de facilitar la correcta gestió i ordenació dels fluxos d'atenció d'acord amb les indicacions de les regions sanitàries, les actuacions previstes en aquesta Instrucció s'han d'implantar en un termini màxim de 3 mesos des de la seva entrada en vigor.

11. Entrada en vigor

Aquesta Instrucció entra en vigor el dia 2 de novembre de 2012

Barcelona, 16 d'octubre de 2012

El director



Josep Maria Padrosa i Macias

Annex I

Requeriments generals de les unitats expertes en cirurgia de l'epilèpsia

- ... Disposar d'un volum de casos suficient i establir una xarxa assistencial amb els centres del territori que obligui a compartir el procés d'atenció al pacient i el seu seguiment segons les necessitats clíniques del pacient.
- ... Tenir els recursos de diagnòstic, teràpia i suport adequats per al procés assistencial en l'àmbit específic.
- ... Comptar amb professionals de les especialitats implicades en el tractament quirúrgic de l'epilèpsia amb expertesa contrastada.
- ... Configurar el treball dels professionals en equips d'atenció multidisciplinària.
- ... Disposar de protocols assistencials de pràctica clínica.
- ... Incloure la recerca clínica com un element integral del procés.
- ... Avaluar els resultats clínics amb auditors externs.
- ... Identificar un responsable del procés únic.
- ... Desenvolupar la docència com a element imprescindible per al manteniment de la competència professional i la continuïtat de l'equip expert.
- ... Publicar els informes assistencials de tots els contactes atesos com a unitat en la història clínica compartida de Catalunya.
- ... El centre hospitalari on estigui ubicada la unitat ha d'estar degudament autoritzat, quant a estructura, tecnologia i serveis de suport, per al correcte desenvolupament dels processos derivats dels serveis-àrees d'alta especialització en l'atenció al tractament quirúrgic de l'epilèpsia.

Annex II

Catàleg d'activitats de les unitats expertes en cirurgia de l'epilèpsia

Assistencials

- ... Consulta externa especialitzada en epilèpsia refractària.
- ... Diagnòstic neurofisiològic mitjançant monitoratge d'EEG per vídeo- no invasiu i invasiu.
- ... Diagnòstic radiològic de l'epilèpsia amb proves de neuroimatge anatòmica (RNM) i funcionals (PET, SPECT/SISCOM).
- ... Diagnòstic neuropsicològic prequirúrgic de l'epilèpsia.
- ... Determinació de la lateralització de llenguatge i memòria mitjançant la prova de Wada.
- ... Avaluació psiquiàtrica prequirúrgica.
- ... Cirurgies de l'epilèpsia.
- ... Homogeneïtzació dels criteris de selecció de candidats especialment per a estudis invasius amb elèctrodes intracranials i tècniques de neuroestimulació per aconseguir resultats òptims i racionalitzar la despesa.

Investigació i desenvolupament

- ... Potenciar línies de recerca i desenvolupament conjuntes en tots els àmbits de la patologia epilèptica i molt especialment en els camps de diagnòstic, terapèutic, morbiditat associada, genètica i investigació bàsica.
- ... Possibilitar la sol·licitud de projectes finançats de forma conjunta, aprofitant els recursos existents a cada hospital. La unitat serà l'àmbit adequat per avaluar la utilitat clínica i el potencial futur de les noves tecnologies tant de diagnòstic com de tractament aplicades a l'epilèpsia.

Docència

Els objectius docents més importants són:

- ... Desenvolupar un programa de formació especialitzada en epileptologia (*fellowship*) per a especialistes nacionals i estrangers amb reconeixement de postgrau i associat a la Universitat.
- ... Desenvolupar un programa de docència per a residents MIR de neurologia dels hospitals catalans amb l'objectiu d'incrementar els coneixements especialitzats en la matèria.
- ... Es desenvoluparan sessions docents conjuntes de forma periòdica. Un dels objectius docents serà la difusió entre neuròlegs i neuropediatres de la nova definició d'epilèpsia refractària, per afavorir la derivació primerenca d'adults i nens amb epilèpsia farmacoresistent a la unitat funcional.

Annex III

Relació d'unitats expertes en cirurgia de l'epilèpsia que conformem la UFCE de Catalunya

- ... Unitat experta de l'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona (adults).
- ... Unitat experta de l'Hospital Parc Sanitari Mar (adults).
- ... Unitat experta de Sant Joan de Déu d'Esplugues (nens).

ANEXO 1B: ORDENACION TERRITORIAL CIRUGIA DE EPILEPSIA

Ordenació de la cirurgia de l'epilèpsia farmacoresistent entre els centres de l'ICS (Hospital de Bellvitge i Hospital Germans Trias i Pujol) i la Unitat Funcional de Cirurgia de l'Epilèpsia de Catalunya

Marc:

La Unitat d' Epilèpsia de l' Hospital Clínic i la Unitat d' Epilèpsia de l'Hospital del Mar conformen la Unitat Funcional de Cirurgia de l'Epilèpsia de Catalunya (UFCEC) establerta dins de la reordenació de la cirurgia de l'epilèpsia recollida a la instrucció 12/2012 del 16 d' octubre. D'acord amb aquesta instrucció l'activitat de les Unitats d'Epilèpsia de l'Hospital de Bellvitge i de l'Hospital German Trials i Pujol s'han de coordinar amb la UFCEC.

Abast de la col.laboració:

D'acord amb les directrius del Catsalut i seguint els acords establerts entre CatSalut i la Gerència de l'ICS, els Hospitals de Bellvitge i Germans Trias i Pujol realitzaran cirurgia d'epilèpsia en pacients de l'àmbit territorial establert pel Catsalut per aquest tipus d'activitat i per procediments quirúrgics de més baixa complexitat.

Els pacients amb epilèpsia farmaco-resistent i alta complexitat (definida mes endavant en aquest document) seran referits a l'Hospital Clínic (des de l'Hospital de Bellvitge) i a l'Hospital del Mar (des de l'Hospital German Trias i Pujol), respectivament després d'una discussió conjunta en sessió clínica en la que s'analitzaran tots el casos candidats a cirurgia de l'epilèpsia. L'Hospital Clínic col.laborarà amb l'Hospital de Bellvitge i l'Hospital del Mar amb el Germans Trias i Pujol en el seguiment dels pacients intervinguts i en docència del personal mèdic i tècnic de les Unitats.

Necessitats:

- 1) Assumir l'avaluació diagnòstica/prequirúrgica dels pacients amb epilèpsia farmacorresistent, de alta i baixa complexitat.
- 2) Assumir la cirurgia dels candidats elegits
- 3) Dissenyar els circuits que donin una resposta assistencial eficient amb el mínim de molèsties pel malalt.
- 4) Adequar els dispositius dels hospitals implicats per donar una resposta ràpida a les patologies assumides.
- 5) Avaluació anual de l'activitat

Avaluació de resultats:

- Interval entre derivació del cas i resposta
- Taxa de complicacions permanents en els malalts operats
- Resultat post-quirúrgic segons l'escala d'Engel a l'any i als 2 anys de la cirurgia.
- Taxa de derivació de pacients complexos des de l'Hospital de Bellvitge/Hospital Germans Trias i Pujol als Hospitals Clínic/Mar respectivament (calculat sobre el total de pacients intervinguts i dels pacients avaluats a l'Hospital de Bellvitge/Hospital Germans Trias i Pujol)
- Taxa de pacients derivats des de l'Hospital de Bellvitge/Hospital Germans Trias i Pujol finalment intervinguts als Hospitals Clínic/Mar respectivament.

Circuit proposat:

Les Unitats d'Epilèpsia dels Hospitals de Bellvitge i Germans Trias i Pujol avaluaràn a pacients amb epilèpsia fàrmaco-resistent derivats de l'àmbit territorial especificat pel CatSalut per aquesta activitat. Els pacients procedents d'altres àrees seran avaluats per l'Hospital Clínic o per l'Hospital del Mar.

Si durant el procés d'avaluació prequirúrgica o després del mateix, els malalts compleixen criteris d'alta complexitat, es derivaran a la Unitat Funcional de Cirurgia de l'Epilèpsia de Catalunya pel seu estudi i cirurgia si s'escau.

Es consideren pacients d'alta complexitat:

- Pacients sense lesió evident en la RM cerebral d'alta resolució realitzada amb un protocol específic d'epilèpsia.
- Pacients amb lesió en la RM cerebral, però situada en la proximitat d'àrees eloqüents.
- Pacients que precisin implantació d'elèctrodes subdursals o profunds com pas previ a la cirurgia resectiva.

Pera facilitar la selecció adequada dels pacients a derivar i evitar la repetició d'exploracions complementàries, es realitzaran reunions periòdiques (H Clínic-H Bellvitge i H del Mar-H Germans Trias i Pujol, respectivament) per comentar els casos i revisar els estudis realitzats.

El seguiment dels pacients intervinguts es farà de forma conjunta per les Unitats que hagin participat en el maneig del pacient.

Es facilitarà la docència del personal mèdic i tècnic entre totes les Unitats d'Epilèpsia, així com la realització de projectes conjunts de recerca.

Annex: Àmbits territorials acordats per l'atenció de pacients que no tenen criteris d'alta complexitat:

Hospital Bellvitge	Baix Llobregat
	Alt Penedes
	Garraf
Hospitals Germans Trias	Barcelonés Nord
	Maresme

ANEXO 2: CUESTIONARIO QOLIE-10 (QUALITY OF LIFE IN EPILEPSY INVENTORY-10)

Cuestionario QOLIE-10 (Quality of life in Epilepsy inventory-10)					
¿Cuántas veces en las últimas 4 semanas se sintió lleno de vitalidad?	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Solo alguna vez	Nunca
	1	2	3	4	5
¿Se sintió desaminado y triste?	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Solo alguna vez	Nunca
	1	2	3	4	5
¿Le ha causado su epilepsia o medicación antiepiléptica problemas para desplazarse?	Ninguno	Pocos	Algunos	Muchos	Muchísimos
	1	2	3	4	5
¿Durante las últimas 4 semanas ha tenido problemas relacionados con...?	Ninguno	Pocos	Algunos	Muchos	Muchísimos
	1	2	3	4	5
¿Dificultades de memoria?	1	2	3	4	5
¿Limitaciones en el trabajo?	1	2	3	4	5
¿Limitaciones en la vida social?	1	2	3	4	5
¿Efectos físicos de la medicación antiepiléptica?	1	2	3	4	5
¿Efectos mentales de la medicación antiepiléptica?	1	2	3	4	5
¿Le da miedo sufrir un ataque durante las próximas cuatro semanas?	Nada de miedo	No mucho miedo	Bastante miedo	Mucho miedo	Muchísimo miedo
	1	2	3	4	5
¿Qué tal ha sido su calidad de vida durante las últimas 4 semanas? (es decir, ¿cómo le han ido las cosas?). Rodee un solo número					
Muy bien, difícilmente pudiera haberme ido mejor				1	
Bastante bien				2	
Bien y mal a partes iguales				3	
Bastante mal				4	
Muy mal, difícilmente pudiera haberme ido peor				5	

