

Seguridad, efectividad clínica y coste-efectividad de la estereo- electroencefalografía en la cirugía de la epilepsia

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Seguridad, efectividad clínica y coste-efectividad de la estéreo- electroencefalografía en la cirugía de la epilepsia

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



TRUJILLO MARTIN, M.

Seguridad, efectividad clínica y coste-efectividad de la estéreo-electroencefalografía en la cirugía de la epilepsia / M. Trujillo-Martín... [et al.]. – Madrid Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud, – 195 p. ; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

NIPO: 680-17-012-5

1. Epilepsia 2. Estereoelectroencefalografía 3. Estereotaxia 4. Electrodo profundo 5. Cirugía 6. Resultado de la convulsión 7. Revisión sistemática 8. Evaluación económica
I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no las de sus revisores externos.

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio Canario de la Salud

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial de 13 de abril de 2016 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 17 de junio de 2016).

Para citar este informe:

Trujillo Martín MM, del Pino Sedeño T, García Lorenzo B, Rocamora R, Toledo Chavarri A, de Pascual Medina AM, Cuéllar Pompa L, Galbarriatu Gutierrez L, Pérez Lorensu PJ, Erviti López J, Serrano Aguilar P. Seguridad, efectividad clínica y coste-efectividad de la estereoelectroencefalografía en la cirugía de la epilepsia. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2016. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Índice

Siglas y Acrónimos	9
Resumen	11
Summary	19
I. Introducción	25
I.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología	25
I.1.1. Definición de la epilepsia	25
I.1.2. Clasificación de la epilepsia	25
I.1.3. Epidemiología de la epilepsia	26
I.1.4. Epilepsia refractaria a fármacos anti-epilépticos	27
I.1.5. Cirugía de la epilepsia	28
I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología	33
II. Objetivos	37
III. Metodología	39
III.1. Revisión Sistemática de la literatura	39
III.1.1. Seguridad y efectividad	39
III.1.2. Coste-efectividad	46
III.2. Análisis económico	48
III.2.1. Evaluación económica	48
III.2.2. Análisis de impacto presupuestario	63
III.3. Análisis de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes	64
III.4. Evaluación de la calidad de la evidencia y formulación de recomendaciones	64
IV. Resultados	67

IV.1. Revisión sistemática	67
IV.1.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica	67
IV.1.2. Seguridad y efectividad	69
IV.1.3 Coste-efectividad	90
IV.2. Análisis económico	90
IV.2.1. Resultados del caso base	90
IV.2.2. Resultados del análisis de sensibilidad	91
IV.3. Análisis de impacto presupuestario	98
IV.4. Aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes	100
V. Discusión	105
V.1. Efectividad y seguridad clínica	105
V.2. Evaluación económica	109
V.3. Fortalezas y limitaciones	110
VI. Conclusiones	113
VII. Recomendación	115
Contribución de los autores y revisores externos	117
Referencias	121
Anexos	131
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	131
Anexo 2. Herramienta ACROBAT-NRSI para estudios no aleatorizados	134
Anexo 3. Niveles de evidencia y grados de recomendación. Criterios GRADE	136
Anexo 4. Lista de verificación de posibles aspectos éticos, organizativos, sociales y legales	138
Anexo 5. Estudios excluidos y motivo principal para su exclusión	139
Anexo 6. Tablas de evidencia de los estudios incluidos	146
Anexo 7. Resumen de los resultados del metanálisis	182
Anexo 8. Perfil de evidencia GRADE	186
Anexo 9. De la evidencia a las recomenda-ciones. GRADE	189

Índice de tablas

Tabla 1. Bases de datos bibliográficas consultadas	42
Tabla 2. Efectividad de la EEEG	52
Tabla 3. Probabilidades de transición	52
Tabla 4. Incrementos en la tasa de mortalidad y tasa de mortalidad asociada a la cirugía	54
Tabla 5. Desutilidades asociadas a estados de salud y alternativa	55
Tabla 6. Uso de recursos y coste total de no intervención	56
Tabla 7. Uso de recursos y coste total de EEEG	57
Tabla 8. Costes unitarios	59
Tabla 9. Análisis determinístico	60
Tabla 10. Análisis de escenarios	62
Tabla 11. Principales características de los estudios incluidos	70
Tabla 12. Características de los participantes de los estudios incluidos	76
Tabla 13. Clasificación Engel e interpretación	79
Tabla 14. Calidad metodológica de los estudios incluidos. ACROBAT-NRSI	80
Tabla 15. Tasa de localización de la zona epileptógena	82
Tabla 16. Participantes sometidos a intervención de la zona epileptógena	83
Tabla 17. Resultados del caso base (descuento de 3%)	91
Tabla 18. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico	92
Tabla 19. Resultados del análisis de sensibilidad del escenario 1	95
Tabla 20. Resultados del análisis de sensibilidad del escenario 2	96
Tabla 21. Resultados del análisis de sensibilidad del escenario 3	96
Tabla 22. Resultados del análisis probabilístico (descuento de 3%). EEEG vs. no intervención	97
Tabla 23. Impacto presupuestario del uso de EEEG en España	99

Índice de figuras

Figura 1. Descripción general del árbol de decisión modelo	50
Figura 2. Descripción general del modelo de Markov	50
Figura 3. Descripción gráfica del proceso de selección de estudios	68
Figura 4. Engel I - Libre de crisis EEEG	85
Figura 5. Engel I y II- Buen resultado EEEG	86
Figura 6. Engel III y IV- Mal resultado EEEG	87
Figura 7. Plano coste-efectividad	98
Figura 8. Curva de aceptabilidad	98
Figura 9. Evolución del impacto presupuestario	100

Siglas y Acrónimos

AVAC:	Año de vida ajustado por calidad
AVG:	Años de vida ganados
CVRS:	Calidad de vida relacionada con la salud
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado
EEG:	Electroencefalografía
EEEG:	Estéreo-electroencefalografía
ETS:	Evaluación de tecnología sanitaria
EUnetHTA:	European Network for Health Technology Assessment
FAE:	fármaco(s) antiepiléptico(s)
GRADE:	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
IC:	Intervalo de confianza
p:	p-valor
PET:	Tomografía por emisión de positrones
RCEI:	Razón coste-efectividad incremental
RMI:	Resonancia magnética de imagen
SPECT:	Tomografía computarizada de emisión monofotónica (del inglés: single photon emission computed tomography)
SNS:	Sistema Nacional de Salud
TCRF:	Termocoagulación por Radiofrecuencia

Resumen

Introducción

La epilepsia es la entidad neurológica grave más común, afecta aproximadamente a un 1% de la población. La mayoría de los pacientes con epilepsia son controlados con los fármacos antiepilépticos habituales con buenos resultados. Sin embargo, un 30-40% de los pacientes con epilepsia no responden a la medicación, considerándose refractarios y precisando una evaluación más exhaustiva en una unidad multidisciplinar de epilepsia. El objetivo de dicha evaluación es optimizar la identificación de la zona epileptógena y valorar la indicación de una cirugía.

El refinamiento de las técnicas no invasivas así como la creciente experiencia en la evaluación pre-quirúrgica de los pacientes con epilepsia refractaria susceptibles a cirugía ha disminuido de manera significativa los casos que requieren técnicas invasivas para la determinación efectiva de la zona epileptógena, sin embargo, en el 25-50% de los sujetos, se hace necesario el uso de registro electroencefalográfico intra-craneal.

El objetivo principal de la electroencefalografía (EEG) invasiva es complementar la evaluación no invasiva en la orientación de las resecciones quirúrgicas proporcionando información más precisa sobre la localización de la presunta zona epileptógena y su relación con el córtex elocuente a través de mapeo por estimulación eléctrica. Existen varias modalidades para realizar EEG invasiva según el tipo de electrodos que se usen y la técnica específica empleada. Los electrodos intracerebrales implantados estereotácticamente a través de agujeros de trepanación constituyen los llamados electrodos profundos y pueden utilizarse combinados con mantas subdurales para confirmar el origen de las crisis, si éste es profundo. Ahora, cuando estos electrodos profundos se implantan sin combinarlos con otros electrodos y siguiendo un modelo teórico muy específico que busca establecer el correlato electro-clínico de las crisis se llama estéreo-electroencefalografía (EEEG). Por otra parte, debido al avance en neurofisiología y neuroimagen funcional acaecido en la última década se ha dejado de usar el concepto de zona epileptógena por el de red epileptogénica. En este nuevo concepto, un modelo de implantación volumétrico como el que se realiza mediante EEEG es especialmente adecuado.

La EEEG se puede aplicar a la mayoría de las indicaciones generales de la EEG invasiva. La principal ventaja de la EEEG es la posibilidad de acceder a estructuras corticales profundas que no pueden ser evaluadas a través de los estudios de superficie (esto incluye áreas en la porción orbito-frontal, porciones basales de los lóbulos temporales y occipitales y porciones interhemisféricas de los lóbulos frontales, parietal y occipital, así como el área mesial temporal), y su utilidad en el contexto de la posible detección multifocal de inicios de actividad epileptiforme con la necesidad de exploraciones de ambos hemisferios. En los escenarios en que se requiere implantación bilateral, la EEEG se convierte en la modalidad preferida, mientras que se evita la necesidad de grandes craneotomías. También mediante la EEEG pueden estudiarse áreas cerebrales funcionales elocuentes como lenguaje, motora, sensorial o sensitiva que permiten su delimitación ante una posible cirugía. Por otra parte, la EEEG, por su modalidad de implantación, es la única técnica que puede evaluar volúmenes cerebrales (en contraposición a las mantas subdurales que evalúan sólo la superficie cerebral) para de esta forma establecer un correlato anatómico del origen y la propagación de las crisis.

Objetivo

El objetivo principal del presente informe es evaluar la seguridad, la efectividad clínica y el coste-efectividad del uso de la EEEG para la localización de la zona epileptógena en personas con epilepsia refractaria en programación para la cirugía de la epilepsia.

Metodología

Revisión sistemática de la literatura publicada sin límite de fecha y hasta marzo del 2016 en las siguientes bases de datos: MEDLINE y PREMEDLINE, EMBASE, SCI, CENTRAL. Se aplicó una estrategia de búsqueda exhaustiva que incluyó vocabulario controlado y términos en texto libre. La búsqueda se completó con el examen manual del listado bibliográfico de los artículos incluidos. Se seleccionaron únicamente estudios publicados en inglés y español. Se seleccionaron estudios originales publicados en inglés y español que evaluaran la EEEG para la identificación de la zona epileptógena. Para la evaluación de la seguridad y efectividad se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados, no aleatorizados y estudios de cohortes realizados en adultos y/o niños con epilepsia refractaria. Las medidas de resultados consideradas

fueron la localización de la zona epileptógena, la decisión final de realizar cirugía y/o el sitio de la cirugía, el resultado de la cirugía, las complicaciones y cualquier otro resultado informado por el paciente como la capacidad funcional y la calidad de vida relacionada con la salud. Las limitaciones metodológicas de los estudios no aleatorizados incluidos fueron evaluadas de acuerdo a los criterios de la herramienta ACROBAT-NRSI de la colaboración Cochrane.

La presentación de los resultados se realiza de manera narrativa junto a tablas de descripción de los estudios. Se realizó síntesis cuantitativa mediante metanálisis de los resultados de la localización de la zona epileptógena, los resultados clínicos tras la cirugía y las complicaciones (programa Stata/MP 14 para Windows). Debido a la falta de grupos de control en los estudios incluidos, no fue posible calcular los cocientes de riesgos relativos, por lo que se calcularon proporciones agrupadas.

La evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Para la evaluación del coste-efectividad, en primera instancia se realizó una revisión de evaluaciones económicas de la EEG frente a no intervención para pacientes con epilepsia refractaria programados para cirugía. Las estrategias de búsqueda y las bases de datos fueron las mismas aplicadas para la revisión de la efectividad y seguridad. Se incluyeron evaluaciones económicas completas, es decir, aquellas en las que se comparan tanto costes como resultados de al menos dos alternativas. Se incluyeron tanto evaluaciones económicas desarrolladas en paralelo a ensayos clínicos como modelos económicos. Se planteó realizar la evaluación de la calidad metodológica de las evaluaciones económicas de acuerdo a los criterios de López-Bastida *et al.*

Además, se realizó una evaluación económica completa, contextualizada para España, en la que se compararon resultados en salud y costes de una alternativa para la localización de la zona epileptógena (o red epileptogénica) en pacientes con epilepsia refractaria programados para cirugía, la EEG, frente a la no intervención. Se realizó un análisis coste-efectividad en el que se tomó como medida de resultado los años de vida ganados y un análisis coste-utilidad en el que la medida de resultado fue los años de vida ajustados por calidad (AVAC). Se implementó un árbol de decisión para el primer año y un modelo de Markov para el resto de los años. Se consideró la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) para un horizonte

temporal que abarca toda la vida del paciente a través de ciclos anuales, y se tomó como modelo de progresión de la epilepsia un diseño muy cercano al estudio de Burch *et al.* [1]. De manera complementaria, se realizaron análisis de sensibilidad tanto determinísticos como probabilísticos para determinar la robustez del modelo así como la incertidumbre alrededor de los parámetros y resultados.

Resultados

Efectividad y seguridad clínica

Las búsquedas bibliográficas identificaron 1061 citas potencialmente pertinentes, de los cuales se seleccionaron 161 artículos para el análisis a texto completo. Treinta y tres estudios de cohortes publicados en 39 artículos pudieron ser finalmente incluidos de acuerdo con los criterios de selección pre-establecidos.

Los resultados considerados como críticos para la toma de decisión por parte del grupo de trabajo del presente informe fueron la mortalidad, el quedarse libre de crisis tras la cirugía (Engel I) y las complicaciones permanentes. La calidad de la evidencia global fue considerada baja.

Entre los 33 estudios incluidos se reclutó a un total de 2959 participantes a los que se les realizó un estudio de EEEG. Se implantaron un total de 18.200 electrodos con una media de 11,3 [2-19] (rango: 2-144). El tiempo promedio de implantación de los electrodos fue de 198 minutos (rango: 45-480) y el tiempo medio de grabación fue de 10,76 días (rango: 2-30).

Los resultados mostraron que en el 92% de los pacientes a los que se les realizó una EEEG se localizó la zona epileptógena (IC 95%: 0,96-1,00). De un total de 1868 pacientes a los que se les realizó EEEG, 669 quedaron libres de crisis tras la cirugía, lo que supone una prevalencia agrupada del 34% (IC 95%: 0,27-0,42) con heterogeneidad esperada por grupos de intervención (cirugía de resección, TCRF o ambas). Si se tienen en cuenta tan solo a los pacientes que son intervenidos, un 47% de los pacientes quedan libres de crisis (IC 95%: 0,37-0,58), nuevamente con heterogeneidad por grupos de intervención. Una buena respuesta tras la intervención (Engel I y II) se obtuvo en el 45% de los pacientes a los que se les realizó EEEG (IC 95%: 0,38-0,53) y en el 66% si se tienen en cuenta tan solo los pacientes que son intervenidos (IC 95%: 0,55-0,75).

Se produjeron un total de seis muertes entre el total de 2959 participantes en los que se realizó EEEG, sin heterogeneidad estadística entre los estudios ($I^2 = 0\%$; $p < 0,996$).

Se obtuvo una prevalencia agrupada de 1,3% (IC 95%: 0,9-1,7%) para todas las complicaciones relacionadas con la inserción y la monitorización de la EEEG, y la intervención posterior. Las hemorragias fueron las complicaciones informadas más frecuentes (prevalencia agrupada del 2%; IC 95%: 0,01-0,02; $I^2 = 3,70\%$, $p = 0,411$). Entre ellas, la hemorragia intracerebral fue el tipo más común (prevalencia agrupada del 1%; IC 95%: 0,00-0,01; $I^2 = 0,00\%$, $p = 0,659$). Las infecciones fueron las segundas complicaciones más frecuentes (prevalencia agrupada del 1%; IC 95%: 0,00-0,01; $I^2 = 25,09\%$, $p = 0,21$). Entre ellas, las infecciones superficiales y los abscesos cerebrales fueron las más comunes. En total, 20 pacientes presentaron déficits neurológicos permanentes (prevalencia agrupada del 1%; IC 95%: 0,00-0,03; $I^2 = 59,90\%$, $p = 0,008$) y 17 pacientes presentaron complicaciones neurológicas transitorias (debilidad o cambio sensoriales) (prevalencia agrupada del 1%; IC 95%: 0,00-0,02; $I^2 = 49,30\%$, $p = 0,023$).

Coste-efectividad

La revisión sistemática de evaluaciones económicas no identificó artículos que llevasen a cabo algún análisis coste-efectividad de la EEEG frente a no intervención.

Los resultados de la evaluación económica en España muestran que la alternativa de la EEEG es una alternativa más efectiva que la no intervención pero también más costosa para la localización de la zona epileptógena en pacientes con epilepsia refractaria programados para cirugía. Las ganancias en salud, en términos de AVAC, favorecen a la EEEG y parecen suficientes para compensar el incremento en el coste. La ratio coste-efectividad incremental (RCEI) obtenida es de 12.100 €/AVAC. Los resultados del análisis de sensibilidad determinístico y de escenarios presentan una robustez suficiente ofreciendo una alta fiabilidad al resultado determinístico. Las cifras están significativamente por debajo de la disposición a pagar de 20.000-25.000 €/AVAC en España. Por su parte el análisis de sensibilidad probabilístico presenta un valor central de 12.754 €/AVAC, muy cercano al case base del análisis determinístico y aún por debajo de la disposición a pagar de 20.000-25.000 €/AVAC en España. El límite inferior presenta a la EEEG como una alternativa dominante, sin embargo, el límite superior del intervalo de confianza al 95% presenta un RCEI de 95.913 €/AVAC. Este es el único argumento que puede generar alguna incertidumbre de

acuerdo al resto de resultados sobre el coste-efectividad de la EEG frente a no intervención.

Conclusiones

La evidencia disponible para la efectividad y la seguridad clínica de la EEG para la localización efectiva de la zona epileptógena en personas con epilepsia refractaria candidatos a cirugía proviene de estudios observacionales sin grupo control.

La combinación de resultados de los estudios existentes muestra que los participantes con epilepsia refractaria, candidatos a cirugía a los que se les realiza una EEG y en los que se toma la decisión posterior de intervenir y el sitio por donde se interviene, presentaron una alta tasa de localización de la zona epileptógena, un tercio queda libre de crisis y aproximadamente la mitad reduce en más de un 90% las crisis, tornándose esporádicas. La tasa de complicaciones totales relacionadas con la inserción y la monitorización de la EEG, y la intervención posterior es baja (prevalencia agrupada de 1,3%).

El análisis de la evidencia disponible, compuesta por estudios con muestras muy heterogéneas de participantes, no permite identificar qué subgrupos de pacientes se beneficiarían más de la EEG.

La revisión de evaluaciones económicas no identificó artículos que llevaran a cabo algún análisis coste-efectividad de la EEG en la detección de la zona epileptógena en pacientes con epilepsia refractaria candidatos a cirugía frente a no intervención. La ausencia de este tipo de estudios demuestra la necesidad de evaluar la EEG para la localización de la zona epileptógena en pacientes con epilepsia refractaria programados para cirugía. La EEG es, en general, una alternativa coste-efectiva para la localización de la zona epileptógena de pacientes con epilepsia refractaria programados para cirugía en España desde la perspectiva del SNS. Esta conclusión es suficientemente robusta ante los análisis de sensibilidad. Esta información debería ayudar a la toma de decisiones de clínicos y gestores sanitarios.

Recomendación

Con la evidencia disponible en el momento de la elaboración de este informe y utilizando la disponibilidad a pagar más habitual utilizada para valorar los resultados de este tipo de estudios en España, se sugiere considerar la EEG para la localización de la zona epileptógena en pacientes con epilepsia refractaria candidatos a cirugía en los que no se

haya podido determinar previamente la zona epileptógena mediante técnicas no invasivas. (Fuerza de la recomendación: *condicional*)

Registro del estudio: PROSPERO CRD 42016037455

Summary

Introduction

The epilepsies are among the most common serious brain disorders, affecting approximately 1% of the population. Most patients with epilepsy are controlled with the usual anti-epileptic drugs with good results. However, 30-40% of epileptic patients do not respond to medication, considered refractory and need further evaluation in multidisciplinary units of epilepsy. The purpose of such evaluation is to optimize the identification of the seizure focus and evaluate the indication for surgery

The refinement of noninvasive techniques and the increasing experience in presurgical evaluation of patients with refractory epilepsy considered for surgery has significantly decreased cases requiring invasive techniques for the effective determination of the seizure focus.

The main objective of the electroencephalography (EEG) invasive is to complement noninvasive evaluation in guiding surgical resections providing more precise information on the location of the presumed epileptogenic zone and its relationship to the eloquent cortex through electrical stimulation mapping. There are several modalities of invasive EEG depending on the type of electrodes that are used and the specific technique used. Intracerebral electrodes stereotactically inserted through a twist drill hole or burr hole constitute the so called depth electrodes and can be used in combination with subdural grids to confirm the origin of seizure if this is deep. The technique of implantation of these depth electrodes without combining them with other types of electrodes following a very specific theoretical model that seeks to establish the electro-clinical correlate of the seizures constitute is called stereo-electroencephalography (EEEG). Moreover, due to the development of neurophysiology and functional neuroimaging in the last decade, the concept of epileptogenic focus has been replaced by epileptogenic network. In this new concept, a volumetric implantation model such as the one performed by EEEG is especially appropriate.

EEEG can be applied to most of the general indications of invasive EEG. The main advantage of EEEG is the ability to access deep cortical structures that cannot be evaluated through studies of surface (this includes areas in the orbitofrontal portion, basal portions of the temporal and occipital lobes and interhemispheric portions of frontal, parietal, and occipital lobes, as well as mesial temporal area) and its usefulness in the

context of possible multifocal detection of initiation of epileptiform activity with the need for exploration of both hemispheres. In scenarios in which bilateral implantation is required, EEEG becomes the preferred modality while the need for large craniotomy is avoided. Moreover, eloquent brain areas as language, motor or sensory can be studied by EEEG allowing its delimitation before a possible surgery. On the other hand, due to its modality of implantation, EEEG is the unique technique that can evaluate cerebral volumes (as opposed to subdural grids that evaluate only the cerebral surface) in order to establish an anatomical correlate of the origin and the propagation of seizures.

Objectives

The main objective of the present health technology assessment report were to evaluate the safety, clinical effectiveness and cost-effectiveness of EEEG for the location of the epileptogenic zone in people with refractory epilepsy programming for epilepsy surgery.

Method

Systematic review of published literature with no time limits until April 2016. MEDLINE/PREMEDLINE, EMBASE, SCI, and CENTRAL were searched. A comprehensive search strategy that included controlled vocabulary and free text terms was used. In addition, a manual search was performed with the references of articles included. Original studies published in English or Spanish that assessed the EEEG to identify the most accuracy epileptogenic zone were selected. Randomized and non-randomized controlled trials and cohort studies on adults and/or children with medically intractable epilepsy were included in the review for safety and effectiveness. Considered outcome measures were: the location of the seizure focus, the final decision to perform surgery and/or the site of the surgery, the result of surgery, complications and any other self-reported outcome by patients such as the functional capacity and health-related quality of life. Methodological limitations of the included non-randomized studies were assessed according to the criteria of the Cochrane risk of bias assessment tool for non-randomized studies of interventions (ACROBAT-NRSI).

Data are presented through narrative synthesis and tables. Pooled estimates of the location of the seizure focus, the result of surgery and complications were obtained using meta-analysis (software Stata/MP 14 for Windows). Due to the lack of control groups in the included studies it

was not possible to calculate relative risk ratios so that grouped proportions were calculated.

The methodology of the international working group Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) was followed to assess the quality of evidence and to grade the strength of the recommendations.

For cost-effectiveness evaluation, a review of economic evaluations of EEG against non-intervention for patients with refractory epilepsy considered for surgery was firstly performed. The search strategies and databases were the same applied for the review of the effectiveness and safety. Full economic evaluations were selected, i.e. those in which both costs and results of at least two alternatives are compared. Both economic evaluations developed in parallel to clinical trials and economic models were included. It was decided to evaluate methodological quality of economic evaluations according to criteria of López-Bastida *et al.*

A full economic evaluation contextualized for Spain in which health and costs results of EEG for the location of the seizure focus (or seizure network) in patients with refractory epilepsy considered for surgery were compared with non-intervention. A cost-effectiveness analysis in which the outcome measure was life years gained and a cost-utility analysis in which the outcome measure was quality-adjusted life-year (QALY) were undertaken. A decision tree for the first year and a Markov model for the rest of the years was implemented. National Health System (NHS) perspective for a time horizon spanning the entire life of the patient through annual cycles was considered. A design very close to the study of Burch *et al.* was taken as progression model of epilepsy. Complementarily, both deterministic and probabilistic sensitivity analysis were performed to determine the robustness of the model as well as the uncertainty about the parameters and results.

Results

Clinical effectiveness and safety

The literature searches identified 1061 potentially relevant citations, of which 161 reports were selected for full-text eligibility screening. Thirty-three cohort studies published in 39 reports were subsequently deemed suitable for inclusion according to predetermined selection criteria.

The outcomes considered by the working group of this report as critical for decision making were mortality, free-seizure status after

surgery (Engel I) and permanent complications. The quality of the overall evidence was considered low.

The 33 included studies enrolled a total of 2959 participants who underwent an EEG study. A total of 18,200 electrodes were implanted with a mean number of electrodes per patient of 11.3 (range 2-144). The mean time of implantation of the electrodes was 198 minutes (range: 45-480) and the mean recording time was 10.76 days (range: 2-30).

Results showed that in 92% of patients who underwent EEG the epileptic focus (95% CI: 0.96-1.00) was found. 669 of 1868 patients who underwent EEG were free of seizures after surgery (pooled prevalence: 34%; 95% CI: 0.27 to 0.42) with expected heterogeneity by intervention groups (surgical resection, radiofrequency thermocoagulation or both). If only patients who finally went for surgery are taken into account, a 47% of patients remained free of seizures (95% CI: 0.37-0.58), again with heterogeneity by intervention groups. A good response after surgery (Engel I and II) was obtained in 45% of patients who underwent EEG (95% CI: 0.38-0.53) and 66 % when taking into account only patients who underwent surgery (95% CI: 0.55-0.75).

A total of six deaths occurred among the total of 2959 participants who were studied by EEG, with no statistical heterogeneity between studies ($I^2 = 0\%$; $p < 0.996$).

A pooled prevalence of 1.3% (95% CI: 0.9-1.7%) for all complications related to insertion and monitoring EEG, and the subsequent intervention was obtained. Bleeding complications were those reported most frequently (pooled prevalence: 2%; 95% CI: 0.01-0.02; $I^2 = 3.70\%$, $p = 0.411$). Among them, intracerebral bleeding was the most common type (pooled prevalence: 1%; 95% CI: 0.00-0.01; $I^2 = 0.00\%$, $p = 0.659$). Infections were the second most frequent complications (pooled prevalence: 1%; 95% CI: 0.00-0.01; $I^2 = 25.09\%$, $p = 0.21$). Among them, superficial infections and brain abscesses were the most common. In total, 20 patients had permanent neurological deficits (pooled prevalence: 1%; 95% CI: 0.00-0.03; $I^2 = 59.90\%$, $p = 0.008$) and 17 patients had transient neurological complications (weakness or change sensory) (pooled prevalence: 1%; 95% CI: 0.00-0.02; $I^2 = 49.30\%$, $p = 0.023$).

Cost-effectiveness

No cost-effectiveness analysis of EEG versus no intervention from economic models were identified in the review of economic evaluations.

Results of the economic evaluation in Spain showed that EEG is a more effective alternative compared to non-intervention but also more expensive for localizing the epileptogenic zone in patients with refractory

epilepsy considered for surgery. Health gains in terms of QALY favor the EEEG and appear sufficient to offset the increased cost. The obtained incremental cost-effectiveness ratio (ICER) is 12,100 €/QALY. The results of deterministic sensitivity analysis and scenarios show enough strength to provide high reliability to the deterministic result. Figures are significantly below the willingness to pay of 20,000-25,000 €/QALY in Spain. Meanwhile, the probabilistic sensitivity analysis shows a central value of 12,754 €/QALY, very close to the base case of the deterministic analysis and still below the willingness to pay of 20,000-25,000 €/QALY in Spain. The lower limit shows EEEG as a dominant alternative, however, the upper limit of the 95% confidence interval shows an ICER of 95,913 €/QALY. This is the only argument that can generate some uncertainty according to other results on the cost-effectiveness of EEEG versus non-intervention.

Conclusions

The available evidence on clinical effectiveness and safety of EEEG for the location of the seizure focus in people with refractory epilepsy candidates to surgery derives from observational studies with no control group.

Pooled results of existing studies show that those participants with refractory epilepsy that went for surgery according to EEEG results showed a high rate of epileptic focus localization. One third is free of seizures after surgery and approximately a half reduced seizures by more than 90%, becoming sporadic. Rate of total complications associated with the insertion and monitoring EEEG, and the subsequent intervention is low (pooled prevalence: 1.3%).

The analysis of the available evidence, consisting of studies with very heterogeneous samples of participants, does not allow to identify which subgroups of patients would benefit most from the EEEG.

No economic evaluations with cost-effectiveness analysis on the use of EEEG against no intervention to identify the epileptogenic zone in patients considered for surgery were found in the electronic databases consulted. The absence of these studies demonstrates the need to assess the EEEG for localizing the epileptogenic zone in refractory epilepsy patients scheduled for surgery. The EEEG is generally a cost-effective alternative for the location of the epileptogenic zone in patients with refractory epilepsy scheduled for surgery in Spain from the NHS perspective. This conclusion is robust enough according to sensitivity

analyzes. This information should help decision making of clinicians and health managers.

Recommendations

With the available evidence at the time of preparation of this report and using the more usual willingness to pay used to assess the results of such studies in Spain, it is suggested to consider EEEG for the location of the epileptic zone in patients with refractory epilepsy candidates for surgery in whom the epileptic zone could not be previously determined using non-invasive techniques. (Strength of recommendation: conditional)

Title: Safety, clinical effectiveness and cost-effectiveness of stereo electroencephalography in epilepsy surgery

Key words: epilepsy; estereoelectroencephalography; stereotaxy; depth electrodes; surgery; seizure outcome; review; cost-benefit analysis

Study registration: PROSPERO CRD 42016037455

I. Introducción

I.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología

I.1.1. Definición de la epilepsia

La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés) define la epilepsia como una enfermedad del cerebro en la que se cumple cualquiera de las siguientes condiciones [20]:

- Al menos dos crisis epilépticas no provocadas (o reflejas) que ocurran en un plazo superior a 24 horas.
- Una crisis epiléptica no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis similar al derivado tras tener dos crisis no provocadas (de al menos un 60% de probabilidad de recurrencia en los próximos 10 años).
- Diagnóstico de un síndrome de epilepsia.

Una crisis epiléptica es un episodio súbito y de corta duración, caracterizado por una actividad anormal excesiva y sincrónica del cerebro, que puede originarse en una parte del cerebro (crisis parcial o focal) o afectar a su totalidad (crisis generalizada). Las manifestaciones clínicas varían en función del lugar de inicio y propagación de las crisis [21].

I.1.2. Clasificación de la epilepsia

Las epilepsias son un grupo grande y heterogéneo de trastornos, incluyendo aquellos que están determinados genéticamente (idiopáticos, que tiende a presentarse en la infancia y la adolescencia), así como aquellos que son sintomáticos de una lesión cerebral (por ejemplo, ictus o lesión cerebral).

Las epilepsias se clasifican en síndromes de acuerdo a los tipos de crisis, la etiología, la edad de inicio, los cambios electroencefalográficos y, en ocasiones, los hallazgos de resonancia magnética de imagen (RMI).

En cuanto a las crisis epilépticas, estas se clasifican a grandes rasgos en dos grupos de acuerdo a su inicio:

- *Crisis focales* (antes parciales), que afectan a un área limitada del cerebro y pueden ser simples (sin deterioro asociado de la conciencia), complejas (alteración de la conciencia) o secundariamente generalizadas.
- *Crisis generalizadas*, cuyo inicio se produce habitualmente en todo el cerebro.

A su vez las epilepsias se pueden clasificar según la localización en focales o generalizadas, según el tipo de crisis que presentan. En relación a las focales se pueden subclasificar según el lóbulo de inicio en: frontal, temporal, parietal u occipital). Finalmente, las epilepsias se dividen de acuerdo con la etiología:

- *Epilepsias sintomáticas*: existe evidencia de una lesión o daño cerebral (por ejemplo: esclerosis temporal mesial, displasia cortical, tumor, malformación vascular, hemorragia, infarto, infección y trauma).
- *Epilepsias criptogénicas*: hay síntomas que sugieren daño cerebral pero no hay evidencia de una lesión o daño en el cerebro.
- *Epilepsias idiopáticas*: se asume una etiología genética.

Las crisis psicógenas son eventos no epilépticos cuyos síntomas pueden ser similares a las crisis epilépticas y, de hecho, los pacientes pueden ser inicialmente mal diagnosticados de epilepsia. Los pacientes con este tipo de crisis generalmente se pueden identificar utilizando la monitorización con vídeo-electroencefalografía (vídeo-EEG), ya que no tienen las descargas eléctricas en el EEG características de la epilepsia en el momento de presentar una crisis.

I.1.3. Epidemiología de la epilepsia

La epilepsia es la entidad neurológica grave más común [22], con una prevalencia de entre el 0,5% y el 1% en los países desarrollados [23] y una incidencia acumulada de hasta el 3% a la edad de 75 años [24]. Una revisión de datos epidemiológicos de países europeos informó de una prevalencia estimada de la epilepsia en Europa en 2004 que va desde el 0,43% al 0,78%, dependiendo del país y de la población estudiada [25].

Los dos estudios realizados en España incluidos en esa revisión informan de una prevalencia del 0,41% en niños mayores de 10 años y adultos [26] y de un 0,37% en niños de 6 a 14 años [27].

La incidencia anual de la epilepsia en España se cifra en 31-57/100.000 (entre 12.300 y 26.200 casos nuevos cada año en España) y su prevalencia en 5-10 casos por 1.000 habitantes, lo que supone aproximadamente 360.000 casos en España [28,29]. Estos datos son consistentes con los datos de otros países de nuestro entorno geográfico y social[30].

I.1.4. Epilepsia refractaria a fármacos anti-epilépticos

La mayoría de los pacientes con epilepsia logra un buen control de las crisis con el tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE), sin embargo, aproximadamente el 30-40% de los pacientes padece una epilepsia farmacorresistente [31], 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” [21,31], es decir, no presentar crisis durante un periodo, como mínimo, triple al mayor intervalo intercrisis pretratamiento o 12 meses, lo que sea mayor.

La epilepsia farmacorresistente ocurre con mayor frecuencia entre los pacientes con epilepsia focal de causa estructural (79%) frente a las de etiología presumiblemente genética (8%) [32].

I.1.4.1. Morbi-mortalidad asociada a la epilepsia refractaria

Las crisis que no cesan con el tratamiento farmacológico tienen un impacto negativo significativo en la educación, el empleo, las relaciones, la autoestima y la calidad de vida general de los pacientes [33], asimismo, los pacientes con epilepsia farmacorresistente presentan una alta tasa de trastornos psiquiátricos que demandan atención médica frecuente e ingresos hospitalarios. Además, la probabilidad de sufrir muerte súbita en epilepsia es un 40% mayor en estos pacientes en comparación con los pacientes controlados. Cuatro de cada 10.000 personas con epilepsia farmacorresistente fallece cada año de muerte súbita [35].

I.1.4.2. Carga de la enfermedad

Un estudio publicado en el 2011 que analizaba los costes de la epilepsia en España, señaló que, el total de los costes asociados a la epilepsia supone una media de 2.584 € por cada paciente, derivados sobre todo de la pérdida de productividad laboral [36]. También en nuestro país, el coste medio anual de un paciente con epilepsia refractaria se ha estimado en 6.838€ [35].

Un estudio publicado en el 2011 que analizaba los costes de la epilepsia en España, señaló que, el total de los costes asociados a la epilepsia supone una media de 2.584 € por cada paciente, derivados sobre todo de la pérdida de productividad laboral [36].

I.1.5. Cirugía de la epilepsia

Los pacientes con epilepsia farmacorresistente son remitidos a una unidad especializada en epilepsia refractaria para una evaluación prequirúrgica pues en estos pacientes la cirugía puede ser la mejor opción terapéutica [37].

La cirugía de la epilepsia se entiende como la cirugía cuyo objetivo es la eliminación o la disminución de las crisis epilépticas. Su principal objetivo es la resección de la zona epileptógena dejando al paciente libre de crisis sin producirle otra discapacidad (cirugía resectiva).

La mayoría de los programas de cirugía de la epilepsia se centran en la cirugía del lóbulo temporal (lobectomía temporal). A nivel global, la cirugía de epilepsia del lóbulo temporal tiene una mayor tasa de éxito y una menor probabilidad de causar daño que la resección extratemporal. Se ha estimado que la lobectomía temporal resulta en la curación a largo plazo (libre de crisis e interrupción de los FAE) de la epilepsia del lóbulo temporal en el 25-30% de los pacientes sometidos al procedimiento, con un 25-30% más que se quedan libres continuando el tratamiento con FAE [22]. El primer ensayo controlado aleatorizado (ECA) que evaluó la cirugía de epilepsia asignó al azar a 80 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal refractaria al tratamiento farmacológico a cirugía o a continuar el tratamiento con FAE. A los 12 meses, el 58% en el grupo cirugía y el 8% en el grupo FAE estaban libres de crisis focales complejas, dando un número necesario a tratar de 2 (IC 95%: 1,3-3) [37].

Cuando no es posible una cirugía resectiva, se puede recurrir a procedimientos de desconexión, de cirugía paliativa o a sistemas de estimulación vagal o cerebral [38,39].

La cirugía de la epilepsia actual requiere de un equipo multidisciplinar de especialistas con una formación específica en la materia (entre otros, epileptólogos, neurólogos y/o neuropediatras, neurocirujanos, especialistas en neuroimagen, neuropsicólogos y psiquiatras), de su colaboración en una misma unidad y de los medios tecnológicos necesarios. La decisión final del tratamiento quirúrgico se debe tomar en una sesión con todos los miembros del equipo y tras informar a la familia y paciente en un modelo de toma de decisiones compartida [40].

1.1.5.1. Selección del candidato quirúrgico

En el estudio de un posible candidato a cirugía de la epilepsia, el objetivo principal es identificar de la manera más precisa posible la zona epileptógena, identificar la etiología subyacente y determinar que su extirpación no causará secuelas inaceptables. La zona epileptógena es el área cortical mínima que debe ser eliminada o desconectada para dejar al paciente libre de crisis epilépticas. Esta zona, se infiere a partir de la asociación de pruebas diagnósticas complementarias neurofisiológicas, neuroimagenológicas y neuropsicológicas.

La planificación de la cirugía en cualquier centro ocurre generalmente en una valoración conjunta del caso por un equipo multidisciplinar y es guiada por un análisis de todos los datos pertinentes incluyendo la historia general médica y social y la semiología de las crisis. Tras un obligado análisis detallado de video-EEG prologada, evaluación neuropsicológica y RMI de alta resolución (3 Tesla) con protocolo de epilepsia, existe una gama de otras tecnologías no invasivas disponibles que pueden ser utilizadas, entre las que se incluyen la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía computerizada de emisión monofotónica (SPECT), la sustracción del SPECT ictal corregistrada con RM (SISCOM), la magnetoencefalografía y las tecnologías de RMI especializadas. Este análisis conduce a la generación de una hipótesis razonable (o varias) sobre la etiología subyacente, el sitio de inicio de las crisis y la posible región que necesita ser extirpada o desconectada, esto es, la presunta zona epileptógena y su relación con el cortex elocuente. Los recursos y experiencia en la evaluación no invasiva en cada centro influyen en el nivel de confianza del equipo en esta hipótesis y la necesidad de información adicional.

En la mayoría de casos, las pruebas prequirúrgicas no invasivas son suficientes para la definición precisa de la zona epileptógena [41–

43], sin embargo, en el 25-50% de los sujetos, se hace necesario el uso de registro electroencefalográfico intracraneal [44–48].

1.1.5.2. Electroencefalografía invasiva

El objetivo principal de la EEG invasiva es complementar la evaluación no invasiva en la orientación de las resecciones quirúrgicas proporcionando información más precisa sobre la localización de la presunta zona epileptógena y su relación con el cortex elocuente a través de mapeo por estimulación eléctrica.

Las indicaciones y escenarios generales que sugieren el uso de la EEG invasiva son [49]:

- Definir la zona epileptógena de forma precisa cuando los datos no invasivos no son concluyentes.
- Resolver la divergencia de los datos no invasivos cuando estos no señalan a una región única, pudiendo indicar dos o más regiones.
- Mapear la función cortical elocuente de forma precisa.

Se desaconseja encarecidamente el uso de la EEG invasiva únicamente como procedimiento exploratorio sin una hipótesis o cuando los objetivos son paliativos. Tampoco está justificado el uso de EEG invasiva cuando no se espera que cambie el plan quirúrgico, como ocurre en los casos típicos de hamartoma hipotalámico o síndromes hemisféricos sin funciones hemisféricas. Los trastornos cognitivos/conductuales o una comorbilidad médica pueden constituir contraindicaciones para las modalidades de EEG invasiva extraoperatorias en algunos pacientes.

Existen varias modalidades para realizar EEG invasiva según el tipo de electrodos que se usen y la técnica específica empleada. Los tipos de electrodos disponibles para realizar EEG invasiva son:

- Electrodo subdurales: configurados como discos de 4-5 mm de diámetro con una separación entre ellos de 5-10 mm de centro a centro. Están incrustados en tiras de plástico (4-8 contactos) o mallas rectangulares (20-128 contactos), también en formas especiales para la colocación interhemisférica.
- Electrodo profundos: cilíndricos de 1mm o menos de diámetro, que registran áreas de 3-5 mm². Se configuran como tiras de contactos en serie (de 4 a 18), separados 2-10 mm. Son tanto

flexibles con un estilete rígido retractable que se usa para la inserción, como semi-rígidos.

- Electrodo de clavija epidural: contactos simples con forma de champiñón.
- Electrodo de araña: Tiras flexibles múltiples con un contacto simple en la punta.
- Electrodo del foramen oval: tiras lineales con 4-6 contactos. Se hacen pasar a través del foramen oval para posicionarse bajo el lóbulo temporal mesial. Estos son raramente utilizados en la práctica actual por la limitada capacidad discriminativa que ofrecen.

El otro factor principal que diferencia las distintas modalidades de EEG invasiva es si el estudio se realiza justo antes de la resección pero en el mismo proceso intraoperatorio, como es el caso de la electrocorticografía intraoperatoria, o se realiza mediante un procedimiento de implantación independiente con monitorización extraoperatoria crónica. Las principales indicaciones para esto último es la necesidad de captura ictal o donde el mapeo por estimulación eléctrica no es factible.

Para la monitorización extraoperatoria crónica, se pueden distinguir las siguientes modalidades:

Tiras o mallas de electrodos subdurales o una combinación de tiras o mallas de electrodos subdurales con electrodos profundos que se implantan a través de una craneotomía abierta.

Electrodos profundos intracerebrales implantados estereotácticamente a través de agujeros de trepanación, es la llamada estéreo-electroencefalografía (EEEG).

Combinación de tiras subdurales y electrodos profundos implantados a través de agujeros de trepanación empleando un híbrido de fluoroscopia y estereotaxia.

Cadenas lineales de electrodos colocados a través del foramen oval.

Electrodos de clavija colocados por vía epidural a través de agujeros realizados por una broca o agujeros de trepanación.

No hay una única modalidad de EEG invasiva. Cada una tiene sus propias necesidades de recursos, ventajas, limitaciones y riesgos que la hacen más o menos adecuada en los escenarios clínicos específicos [49].

I.1.5.3. Provisión de servicios actual

En la actualidad, los Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) del Sistema Nacional de Salud (SNS) designados para la atención de la epilepsia refractaria son el Hospital U. La Fe en la Comunidad Valenciana, el Hospital del Mar y el Hospital Clínico y Provincial de Barcelona-Hospital San Joan de Déu en Cataluña, el Hospital de Cruces en el País Vasco, el Complejo Hospitalario Virgen de las Nieves en Andalucía, el Hospital U. La Paz y el Hospital U. La Princesa en Madrid y el Complejo Hospitalario U. de Santiago en Galicia, estos dos últimos designados únicamente para pacientes adultos [50].

Estas unidades de epilepsia proporcionan servicio diagnóstico y terapéutico, incluida la cirugía, a pacientes con epilepsia refractaria y están constituidas por un equipo multidisciplinar integrado por neurólogos, neurofisiólogos y neurocirujanos, además de la colaboración de especialistas de otras áreas como neurorradiología, psiquiatría, psicología clínica, anestesia, así como, personal de enfermería con formación y experiencia en este campo.

Los pacientes con epilepsia refractaria derivados a las Unidades de Epilepsia son evaluados mediante una completa historia clínica, monitorización video-EEG durante varios días con supresión de la medicación, RM de alto campo (3T), pruebas de medicina nuclear (PET/SPECT y SISCOM) y evaluación psiquiátrica-psicológica. La localización del foco, la decisión posterior de llevar a cabo o no cirugía y el sitio por donde la cirugía de escisión se lleve a cabo, se basa generalmente en un consenso de una combinación de dichas pruebas. Las pruebas incluidas en esta secuencia varían considerablemente entre los centros, dependiendo de la preferencia del médico y del paciente así como de la disponibilidad y el coste de la pruebas.

En los casos en los que con las pruebas mencionadas no se llega a identificar el foco epiletógeno, se valora la implantación de electrodos profundos para el mapeo y localización de las redes epileptógenas.

En España la EEEG se aplica únicamente en tres de los CSUR mencionados: en las Unidades de Epilepsia del Hospital del Mar de Barcelona, Hospital la Fe de Valencia y el Hospital Clínico y Provincial de Barcelona-Hospital San Joan de Déu.

I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología

La EEG es una técnica de registro de la actividad bioeléctrica cerebral que consiste en la implantación estereotáxica de múltiples electrodos intracerebrales, uni o bilaterales, para registrar las crisis epilépticas y estudiar sus focos y áreas de funcionamiento relevantes del cerebro mediante su estimulación, permitiendo grabaciones precisas electroclínicas en vivo de la actividad epileptiforme tridimensional.

La EEG fue desarrollada por Talairach y Bancaud en el Hospital Sainte Anne (París, Francia) en los años 60 [51–53] y ha sido utilizada, sobre todo en Francia y más tarde en Italia, como el método de elección para la localización invasiva del área de epilepsia focal refractaria a partir de los años 90 [10,54]. El interés científico por esta tecnología ha crecido desde entonces. La introducción de imágenes de alta resolución [55,56] y de los sistemas estereotácticos robóticos [2,9] ha contribuido en gran medida a la evolución técnica de esta metodología. Desde sus orígenes en Francia y su pronta adaptación por el Montreal Neurological Institute, esta técnica se ha expandido por el resto del mundo, especialmente en los últimos 15 años. Actualmente, la EEG es la técnica que se impone en los principales centros europeos y americanos de cirugía de epilepsia.

Se deben planificar cuidadosamente las trayectorias de los electrodos profundos con los datos de una RMI 3D con gadolinio para evitar el cruce de vasos sanguíneos, sin embargo, en algunos centros, todavía se adquiere la angiografía y se coregistra con la RMI 3D. Cuando se va a estudiar sólo la región anterior es suficiente con administrar el contraste en la arteria carótida interna. Para las regiones posteriores se requiere también la arteria vertebral. En caso de que la exploración sea bilateral anterior se requieren ambas carótidas internas y una más en caso de implantación de electrodos en la región bilateral posterior. Una vez procesadas las imágenes vasculares obtenidas se planifica el procedimiento EEG. Generalmente, se implantan entre 5 y 18 electrodos multicontacto bajo anestesia general. Se insertan estereotácticamente a través de un agujero realizado por una broca o agujero de trepanación mediante un marco o bajo la guía de neuronavegación y, a veces, asistencia robótica. La posición de los electrodos se reconstruye usando tomografía computerizada superpuesta a RMI o, si los electrodos son compatibles con RMI, visualización directa en RMI.

La EEEG consiste en una metodología específica de implantación de electrodos profundos. Es decir, no basta la implantación de electrodos profundos para señalar que se realiza EEEG. Para cumplir los requerimientos metodológicos de esta técnica, los electrodos deben implantarse siguiendo un modelo teórico que permita explicar la dinámica espacio-temporal de las crisis y la relación de la semiología con la evolución ictal con un alto grado de precisión anatómica. Este concepto se denomina “correlación anátomo-electro-clínica”. La principal diferencia con la implantación de electrodos profundos es de objetivos. En esta última sólo se trata de hacer target en una zona profunda del cerebro con una posible lesión y en la que se busca comprobar si corresponde con la zona de inicio de crisis mientras que la EEEG constituye un registro 3D electroencefalográfico. Otras diferencias son las zonas de implantación. En EEEG se debe implantar la zona sintomatogénica (presente y pasada), se busca definir con precisión la zona ictal por lo que se usan electrodos de delimitación, se implanta también la zona irritativa, así como zonas de déficit funcional especialmente definida por el uso de PET y por supuesto la lesión (si está presente). También, a diferencia de los electrodos profundos, en EEEG nunca se combinan electrodos subdurales.

La EEEG se puede aplicar a la mayoría de las indicaciones generales de la EEG invasiva. Es la técnica más adecuada para registrar todas las estructuras profundas, particularmente el complejo amígdala-hipocampo, la ínsula, y objetivos subcorticales tales como la sustancia gris heterotópica.

La principal ventaja de la EEEG es la posibilidad de acceder a estructuras corticales profundas que no pueden ser evaluadas a través de los estudios de superficie (esto incluye áreas en la porción orbito-frontal, porciones basales de los lóbulos temporales y occipitales y porciones interhemisféricas de los lóbulos frontales, parietal y occipital, así como el área mesial temporal), y su utilidad en el contexto de la posible detección multifocal de inicios de actividad epileptiforme con la necesidad de exploraciones de ambos hemisferios [7,57]. En los escenarios en que se requiere implantación bilateral, la EEEG se convierte en la modalidad preferida, mientras que se evita la necesidad de grandes craneotomías [2,46,49,58,59]. También mediante la EEEG pueden estudiarse áreas cerebrales funcionales elocuentes como lenguaje, motora, sensorial o sensitiva que permiten su delimitación ante una posible cirugía.

Una ventaja técnica de la EEEG comparada con el uso de electrodos subdurales o combinación subdurales/profundos es la

capacidad de eliminar los electrodos después de la finalización del estudio EEG sin un segundo procedimiento quirúrgico y de planificar la craneotomía para la resección después de que todos los datos sean analizados. Por último, la EEG permite no sólo procedimientos diagnósticos y de estimulación sino también procedimientos terapéuticos mediante termocoagulación por radiofrecuencia (TCRF). Mediante esta técnica se pueden destruir pequeñas zonas del cerebro que se consideran parte de la zona de inicio de crisis y que pueden llegar a ofrecer una libertad de crisis hasta en un 18% de los pacientes sin una cirugía posterior y aprovechando el mismo procedimiento [17].

Entre las desventajas de la EEG se encuentra que esta tecnología muestrea volúmenes cerebrales pero no proporciona una cobertura de la superficie cortical tan regular como las tiras o mallas subdurales. Así, aunque el mapeo por estimulación eléctrica es factible con la EEG, su precisión es más restringida que con la monitorización con electrodos subdurales o combinación subdurales/profundos, especialmente para el mapeo de las representaciones atípicas del córtex elocuente. La EEG también permite el mapeo por estimulación eléctrica de los tractos de sustancia blanca lo que puede ser de valor añadido en la definición de las vías motoras y en la planificación de la resección, pero se requiere un co-registro anatómico preciso para diferenciar los efectos de la estimulación de la sustancia gris. Además, los registros de EEG pueden ser más difíciles de realizar en niños muy pequeños menores de edad 2-3 años por razones técnicas (es decir, el grosor del cráneo). Por otra parte, mediante la EEG se aplica la estimulación cerebral para desencadenar crisis típicas en los pacientes y de esta manera poder confirmar la zona de inicio de crisis a resecar.

Más allá de los riesgos relacionados con la anestesia, la morbilidad informada del uso de la EEG es variable, dependiendo de muchos factores entre los que se encuentran el número de electrodos y el tiempo de implantación, y se relaciona fundamentalmente con complicaciones hemorrágicas o infecciosas [60]. No obstante, la prevalencia de complicaciones se ha estimado baja (1,3%), con un 0,6% de déficits neurológicos permanentes [60], una tasa superior a la informada para los registros subdurales [61]. Los hematomas intracerebrales son las complicaciones principales informadas, que ocurren ya sea durante o poco después de la inserción o inmediatamente después de la retirada de los electrodos una vez terminada la monitorización invasiva. La mortalidad relacionada directamente con el procedimiento es poco común pero puede ocurrir [10]. Según los estudios que informan los riesgos de la EEG

específicamente en niños, el procedimiento parece ser seguro en este grupo de edad [15,62].

El coste de esta técnica diagnóstica es alto, sin embargo, según un estudio publicado en 2007, si se logra el control de las crisis después de la cirugía, los costes relacionados con la epilepsia se reducen en los dos años siguientes tras la cirugía de aproximadamente 2.068-2.094\$ (en pacientes con crisis persistentes se sometían o no a cirugía) a 582\$ en pacientes sin crisis [63].

II. Objetivos

El objetivo del presente informe es evaluar la seguridad, la efectividad clínica y el coste-efectividad de la EEEG para la localización de la zona epileptógena en personas con epilepsia refractaria consideradas para cirugía.

Los objetivos específicos son:

- Revisar la literatura científica disponible sobre la seguridad, efectividad clínica y evaluaciones económicas de la EEEG para la localización de la zona epileptógena en personas con epilepsia refractaria consideradas para cirugía.
- Desarrollar una evaluación económica desde la perspectiva del SNS español evaluando la relación coste-efectividad de la EEEG frente a continuar con tratamiento farmacológico.
- Realizar un impacto presupuestario de la implantación potencial de la EEEG en pacientes con epilepsia refractaria programados para cirugía frente a continuar con el tratamiento farmacológico.
- Determinar cuál es la indicación clínica de la EEEG en la cirugía de epilepsia.
- Describir y valorar los aspectos organizativos, éticos, sociales y/o legales específicos relativos a la EEEG.
- Identificar necesidades de investigación y establecer recomendaciones para el desarrollo de investigación futura.

III. Metodología

La realización del presente informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) ha sido guiada por el manual metodológico (*HTA Core Model*® version 2.0) de la colaboración EUnetHTA (*European Network for Health Technology Assessment*) [64] y la guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS [65].

Para abordar los objetivos del presente informe se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura sobre la seguridad, la efectividad clínica y el coste-efectividad de la EEG y un análisis económico.

III.1. Revisión Sistemática de la literatura

En términos generales, la revisión sistemática de la literatura se llevó a cabo de acuerdo a la metodología desarrollada por la colaboración Cochrane [66].

Se elaboró un protocolo en el que se explicitó el objetivo de la revisión, la estrategia de búsqueda, las bases de datos electrónicas para efectuar la búsqueda, los criterios de selección de estudios y los procedimientos de síntesis de resultados a utilizar. Estos acuerdos adoptados a priori se exponen a continuación en detalle.

III.1.1. Seguridad y efectividad

III.1.1.1. Criterios de selección de estudios

Se seleccionaron estudios originales que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Diseño de estudio:

- Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)
- Estudios controlados no aleatorizados
- Estudios de cohortes no controlados (si no se encontraban de los dos diseños anteriores). Para distinguir este diseño de una serie de casos, se estableció como punto de corte que estos estudios debían tener un mínimo de 20 participantes para ser incluidos.

Se excluyeron, por tanto, los siguientes tipos de publicaciones:

- Revisiones sistemáticas y narrativas
- Editoriales, cartas al editor y opiniones
- Estudios de precisión diagnóstica en los que la técnica se compara con un estándar de referencia
- Estudios en los que se compararon los resultados de la prueba en pacientes que sufrían de epilepsia (casos) con los resultados de la prueba en personas sanas (sujetos de control) con el fin de determinar la exactitud diagnóstica, a menos que los resultados requeridos se presentasen por separado para los casos
- Series de casos y casos aislados
- Resúmenes de congresos
- Estudios en animales
- Estudios in vitro

Para incorporar la perspectiva, experiencia e intereses de los pacientes en relación a la tecnología (EEEG) y su alternativa y ayudar a establecer el grado de las posibles recomendaciones de acuerdo al sistema GRADE (*Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations*), también se buscaron estudios, tanto cuantitativos como cualitativos, que analizaran los valores y preferencias de los pacientes en cuanto a las alternativas de intervención. Para ello, además de los posibles estudios identificados en la búsqueda general, se llevó a cabo una consulta a sociedades científicas, asociaciones de pacientes y expertos.

Participantes:

Adultos y niños con epilepsia refractaria considerados para cirugía. Se define epilepsia refractaria como la persistencia de crisis en un tiempo de seguimiento de un año a pesar del tratamiento con 2 o más FAE en monoterapia o en tratamiento combinado.

Restringimos la inclusión a la población considerada para cirugía que tenían más probabilidad de tener una localización y resultado clínico exitoso, es decir, las personas con epilepsia refractaria con crisis focales. En concreto, se excluyeron los estudios en los que los pacientes presentaban epilepsia debida a: polimicrogiria, complejo esclerosis tuberosa, displasia cortical focal, heterotopía periventricular. No se consideraron pacientes con tumores, malformaciones vasculares o epilepsia como consecuencia de un traumatismo. Los estudios de pacientes con crisis psicógenas tampoco fueron incluidos.

Los estudios que informaron resultados de una población mixta de la que un subgrupo cumplía nuestros criterios de inclusión se incluyeron

si los resultados para este subgrupo se informaban de forma separada o si estos representaban más del 80% de la población objetivo.

Se excluyeron aquellos estudios que analizaban la EEEG como un factor de éxito de la cirugía, es decir, aquellos estudios que incluían únicamente a los pacientes operados con éxito o simplemente operados.

Intervención:

Estudio de EEEG como parte de la evaluación pre-quirúrgica.

Comparación:

Estrategia de diagnóstico alternativa (una prueba individual o una combinación/secuencia de pruebas) o permanecer en tratamiento con FAE (no considerar la cirugía).

Se excluyeron los estudios que comparaban la EEEG con otra/s prueba/s sin informar cualquier decisión ulterior respecto a la cirugía o el resultado quirúrgico.

Medidas de resultado:

Se consideraron los siguientes tipos de resultado:

- Localización de la zona epileptógena.
- La decisión final de realizar cirugía y/o el sitio de la cirugía.
- Resultado clínico tras la cirugía, incluida la clasificación de Engel de resultado de crisis, sin restricciones en la inclusión en función de cómo se defina el resultado después de la cirugía. Los estudios restringidos a pacientes que tuvieron un buen (o mal) resultado después de la cirugía sin más definición fueron excluidos.
- Cualquier otro resultado informado por el paciente como la capacidad funcional y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), siempre que fuera valorada con la ayuda de instrumentos genéricos o específicos validados.
- Complicaciones como consecuencia de la EEEG y de las decisiones clínicas posteriores.

Idioma de la publicación:

Solo fueron seleccionados los estudios publicados en inglés o español.

III.1.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Inicialmente, con el propósito de localizar posibles informes de síntesis previamente emitidos por otras agencias de ETS o revisiones sistemáticas sobre el tema que pudieran proveer información de fondo de interés para nuestra revisión, se realizó una búsqueda en las bases de datos *Trip Database*, *Cochrane Library*, *Epistemonikos Database*,

Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE) y Health Technology Assessment (HTA) del Centre for Reviews and Dissemination of the National Health Service (NHS CRD), y en las páginas web de la Red Internacional de Agencias de Evaluación (INAHTA), de EUnetHTA y el National Institute of Clinical Excellence (NICE).

Posteriormente, con la finalidad de identificar estudios primarios relevantes publicados sobre la seguridad, la efectividad clínica y el coste-efectividad de la EEG para la localización de la zona epileptógena en personas con epilepsia refractaria consideradas para cirugía, se realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas que se recogen en la siguiente tabla:

Tabla 1. Bases de datos bibliográficas consultadas		
Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha búsqueda
Medline y Premedline	http://ovidsp.ovid.com/	07/04/2016
Embase	http://www.embase.com/	07/04/2016
Science Citation Index	http://www.webofscience.com/	07/04/2016
CENTRAL	http://ovidsp.ovid.com/	07/04/2016
CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials		

La estrategia de búsqueda utilizada se diseñó inicialmente para Medline, combinando vocabulario controlado junto con términos en texto libre, en torno a los siguientes términos: *epilepsy*, *stereoelectroencephalography* y *surgery*. Esta estrategia fue posteriormente adaptada a las demás bases de datos bibliográficas seleccionadas. Las estrategias completas empleadas en las diferentes bases de datos se detallan en el Anexo 1 del presente informe.

La búsqueda de estudios publicados se complementó con el examen manual de los listados de bibliografía de los estudios seleccionados y de las revisiones sistemáticas previas encontradas, así como, con búsquedas en internet en sociedades científicas y organismos relacionados con el tema.

Las referencias bibliográficas obtenidas en cada base de datos se importaron a un archivo del programa *Reference Manager Edition* Versión 10© (Thomson Scientific, EE.UU.), para la eliminación de referencias duplicadas.

III.1.1.3. Proceso de selección de estudios

Dos revisores evaluaron de forma paralela e independiente los títulos, las palabras clave y los resúmenes (cuando estuvieron disponibles) de todos los estudios identificados como potencialmente relevantes para la revisión sistemática. Se obtuvo el artículo completo de todos aquellos estudios que parecían cumplir con los criterios de selección o en los casos en los que no había información suficiente para tomar una decisión clara.

Los artículos fueron leídos exhaustivamente y a texto completo por los dos revisores de forma independiente. Una vez finalizada esta lectura, se procedió a la puesta en común de resultados para determinar qué estudios eran finalmente incluidos en la presente revisión sistemática. Cuando hubo duda y/o desacuerdo entre ambos revisores, se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

III.1.1.4. Proceso de extracción de datos

La extracción de datos de los estudios seleccionados fue llevada a cabo por tres revisores, utilizando una hoja en formato Excel previamente diseñada. Inicialmente, se realizó una prueba piloto de extracción independiente de los tres revisores en dos de los estudios para unificar criterios de extracción. A partir de ahí, la extracción de cada estudio fue llevada a cabo por un solo revisor y comprobada por un segundo revisor.

La información extraída, de manera resumida, fue la siguiente:

- Identificación del estudio: autores, fecha de publicación, localización, etc.
- Objetivo
- Metodología: objetivo, diseño, tamaño de muestra y medidas de resultado
- Características de las intervenciones realizadas
- Características de los participantes: criterios de inclusión y exclusión, características demográficas (edad, sexo) y diagnóstico
- Número de participantes reclutados, analizados, operados y perdidos
- Resultados: La decisión final de realizar cirugía y/o el sitio de la cirugía, resultado clínico tras la cirugía y complicaciones como consecuencia de la EEEG, con especial atención a la variabilidad de

los resultados presentados (desviaciones típicas, varianzas, p-valores, tamaños de muestra del estudio, etc.)

- Conclusiones

Cuando se identificaron diferentes publicaciones presumiblemente sobre la misma muestra de pacientes, se extrajeron los datos como si de un único estudio se tratara para evitar la posible duplicación de resultados.

Cuando un resultado fue informado en múltiples visitas de seguimiento, se registró la tasa correspondiente al último punto de tiempo.

III.1.1.5. Evaluación crítica del riesgo de sesgo

Dos revisores, de forma independiente y por duplicado, realizaron la evaluación de las limitaciones metodológicas de los estudios seleccionados. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y, cuando no hubo consenso, se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

Se planteó utilizar la herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo de los ECA [66] y la herramienta para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios no aleatorizados también propuesta por la colaboración Cochrane (ACROBAT-NRSI) [67], que incluyen los criterios clásicos para evaluar la calidad metodológica de este tipo de diseño. En el caso de los ECA la herramienta evalúa si se evitaron o minimizó el potencial sesgos de selección (si la generación de la secuencia de asignación de los sujetos a cada grupo fue aleatoria y si se hizo manera adecuada); los sesgos de realización y detección (si se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la asignación a los grupos y de la medida de resultado), el sesgo de desgaste (si hubo pérdidas en el seguimiento si las pérdidas y el análisis de los datos perdidos) y el sesgo de descripción de los resultados (discrepancia entre las medidas del protocolo y de las publicaciones), entre otros [66]. La herramienta ACROBAT-NRSI para estudios no aleatorizados evalúa el riesgo de sesgo de selección (si la selección y aplicación de los criterios de inclusión de los participantes son adecuadas), sesgo de detección (si aparecen errores sistemáticos en la medida de resultado), sesgo de confusión (si aparecen errores sistemáticos en las medidas de los factores pronósticos o en el ajuste de estos en los análisis estadísticos) y sesgo de desgaste (si aparecen errores sistemáticos en el tiempo de seguimiento o el número de pérdidas) [67].

Atendiendo a la clasificación de los mencionados criterios, los artículos se clasificaron globalmente como de baja, moderada o alta probabilidad de sesgo.

III.1.1.6. Método de análisis y síntesis de los datos

La información recopilada de los estudios incluidos se ha sintetizado de manera narrativa con la ayuda de tablas. Se ha realizado una síntesis cuantitativa mediante metanálisis de los resultados de la localización de la zona epileptógena, los resultados clínicos tras la cirugía y las complicaciones como consecuencia de la EEEG. Debido a la falta de grupos de control en todos los estudios incluidos, no fue posible calcular los cocientes de riesgos relativos, por lo que se calcularon proporciones agrupadas.

Las proporciones se transformaron primero con la metodología de doble arco-seno de Freeman Tukey y se agruparon a través de un modelo logístico de efectos aleatorios. Los intervalos de confianza de cada estudio se calcularon utilizando el método exacto [68]. Se incluyeron en los análisis los estudios que informaron de la ausencia de evento para un resultado particular.

La heterogeneidad fue evaluada mediante la representación gráfica de los efectos estimados y sus intervalos de confianza (IC) al 95% y se realizó el test estadístico de heterogeneidad de la χ^2 previos a cada metanálisis, al que se le ha aplicado un criterio conservador del nivel de significación, usando un α de 0,1, evitando así los problemas debido a la baja potencia del test y consiguientemente el error tipo II [19]. También se obtuvo el estadístico de la I^2 para calcular el porcentaje de variabilidad debida a heterogeneidad entre estudios y no al azar [20]. Se consideró que la heterogeneidad alta por encima del 75%, moderada entre 25 y 75% y baja por debajo del 75%. Se especificó a priori la siguiente variable confusora para un potencial análisis de subgrupos: tipo de intervención, diseño de estudio, año de publicación (antes/después del año 2.000), resultado RMI y la hipótesis de la localización de la zona epileptógena.

Los metanálisis se realizaron con ayuda del programa estadístico Stata/MP 14 para Windows. Dado que se trata de un metanálisis sobre proporciones, se utilizó el comando *metaprop_one* de este software [68].

III.1.2. Coste-efectividad

III.1.2.1. Criterios de selección de estudios

Diseño de estudio:

Se incluyeron evaluaciones económicas completas, es decir, aquellas en las que se comparan tanto costes como resultados de al menos dos alternativas y tienen un ratio coste-efectividad incremental (RCEI). Se incluyeron tanto evaluaciones económicas desarrolladas en paralelo a ensayos clínicos como modelos económicos. Se incluyeron análisis coste-efectividad, análisis coste-utilidad, análisis coste-consecuencia y análisis de minimización de costes.

Fueron excluidas evaluaciones económicas parciales, protocolos de estudios que no ofrecen aún resultados, resúmenes de congresos, cartas al editor, artículos de discusión, editoriales, etc.

Participantes:

Pacientes de cualquier edad diagnosticados mediante los criterios estándar con epilepsia refractaria programados para cirugía

Intervención:

Estudio de EEG como parte de la evaluación pre-quirúrgica.

Comparación:

No intervención (continuar tratamiento farmacológico).

Medidas de resultado:

Resultados de eficiencia: RCEI e impacto presupuestario.

Idioma de la publicación:

Solo fueron seleccionados los estudios publicados en inglés o español.

III.1.2.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Las estrategias de búsqueda fueron las mismas aplicadas para la revisión de la efectividad y seguridad (véase Apartado III.1.1.2 y Anexo 1). No se aplicó límite de fechas a estas búsquedas complementarias ya que en las revisiones sistemáticas identificadas no se incluyeron evaluaciones económicas expresamente.

III.1.2.3. Proceso de selección de estudios

El proceso de selección de los estudios se realizó, al igual que en la revisión de la efectividad y seguridad, por dos revisores de forma independiente y en caso de duda y/o desacuerdos entre ellos se acudió

a un tercer revisor, que comprobó los criterios del protocolo e intentó llegar a un consenso con los otros dos revisores. También se realizó una búsqueda manual de referencias potenciales en los documentos seleccionados (véase Apartado III.1.1.3 para mayor detalle).

III.1.2.4. Evaluación crítica de la calidad metodológica de los estudios

La valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos fue realizada por un revisor y comprobada por un segundo revisor. Las discrepancias fueron resueltas por consenso. La calidad de las evaluaciones económicas fue valorada siguiendo los criterios de Husereau *et al.* [69]. Con el fin de determinar la posibilidad de adaptar alguno de los estudios identificados al contexto español, se valoró la transferibilidad de dichos estudios mediante el instrumento diseñado para tal fin por EUnetHTA [70].

III.1.2.5. Extracción de datos

Los datos extraídos fueron los relacionados con la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, etc.), con el diseño y metodología (diseño y horizonte temporal, características de las intervenciones, características de los pacientes, perspectiva del análisis, medidas evaluadas, costes incluidos, etc.) y con los resultados del estudio.

III.1.2.6. Síntesis de datos

La información recopilada fue resumida mediante una síntesis narrativa con tabulación de resultados de los estudios incluidos. Se presentan los costes de cada alternativa y las ratios en unidades monetarias originales, así como la conversión a euros de España de 2016 mediante el *CCEMG – EPPI-Centre Cost Converter* [71]. En la medida de lo posible se informa separadamente de costes directos e indirectos con el fin de reflejar la perspectiva del sistema sanitario y la perspectiva social.

III.2. Análisis económico

III.2.1. Evaluación económica

Se realizó una evaluación económica completa en la que se compararon resultados en salud y costes en España de una alternativa para la localización efectiva de la zona epileptógena en personas con epilepsia refractaria en programación para la cirugía de la epilepsia, la EEEG, frente al tratamiento farmacológico.

Se realizó un análisis coste-efectividad en el que se tomó como medida de resultado los años de vida ganados (AVG) y un análisis coste-utilidad en el que la medida de resultado fue los años de vida ajustados por calidad (AVAC).

Para ello se utilizó el modelo publicado por Burch *et al.* [72], adaptándolo a la aparición de la EEEG como alternativa al tratamiento farmacológico como modelo de progresión de la epilepsia refractaria, una vez que el resto de alternativas para la identificación de la zona epileptógena se han agotado, y al contexto español. Se construyó un árbol de decisión y un modelo de Markov en el que se representó el curso de la enfermedad de una cohorte de 1000 pacientes con epilepsia refractaria.

Se ha implementado un árbol de decisión para el primer año y un modelo de Markov para el resto de los años por ser el que mejor representa el curso de enfermedades crónicas en las que pueden recurrir determinados estados de salud. Los estados de salud son definidos como la ausencia de crisis epilépticas o la presencia de crisis epilépticas, bien con alguna reducción o idéntica al estado inicial, y la muerte. Estos estados de salud son idénticos para cada una de las alternativas.

El árbol de decisión representa el desarrollo de la enfermedad durante el primer año en el que se opta por una de las dos alternativas, EEEG o tratamiento farmacológico. Por una parte, el paciente puede seguir con el tratamiento farmacológico. Por otra parte, el paciente puede someterse a la EEEG. Bajo esta alternativa, su zona epileptógena puede no ser localizada y continuar con el tratamiento farmacológico. Si su zona epileptógena es localizada, el paciente se somete a cirugía (posible riesgo de muerte en la intervención).

El modelo de Markov modeliza el desarrollo de la enfermedad a partir del segundo año, una vez que ya se ha optado por una de las dos alternativas, EEEG o tratamiento farmacológico.

El análisis se realizó desde la perspectiva del SNS ya que el objetivo es informar a las autoridades sanitarias nacionales y autonómicas y recomendar el tratamiento más coste-efectivo. Por este motivo, sólo se incluyen en el análisis los costes directos sanitarios. El horizonte temporal analizado comprendió toda la vida del paciente hasta un máximo de 100 años, considerando ciclos anuales.

Se combinaron los resultados estimados de costes (C) y mejoras en salud (E) de cada alternativa de tratamiento (EEEG y no intervención). Se estimó el coste medio por AVG, el coste medio por AVAC y la RCEI. Los costes (expresados en € de 2016) y los beneficios (AVG, AVAC), fueron descontados a una tasa anual del 3% [73,74].

Ecuación 1. **Ratio coste-efectividad incremental (RCEI)**

$$RCEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

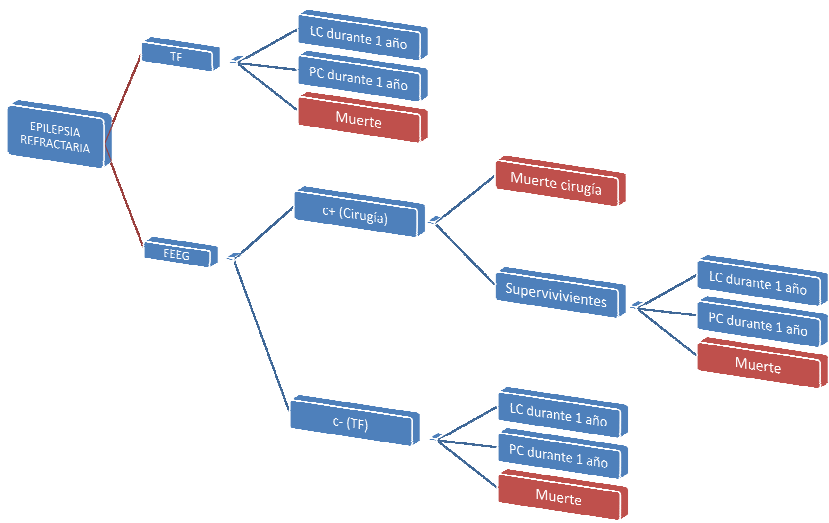
Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico, un análisis de sensibilidad probabilístico y el planteamiento de diferentes escenarios que se detallan más adelante en este informe en las secciones IV.2.2.1, IV.2.2.2 y IV.2.2.3, respectivamente.

Para la ejecución del análisis se utilizó el programa informático Microsoft Excel.

III.2.1.1. Descripción general del modelo

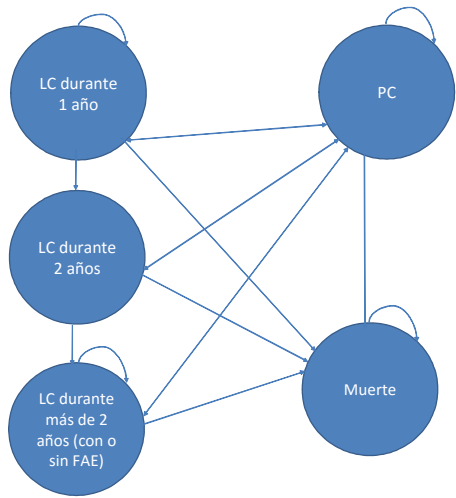
El modelo, un árbol de decisión combinado con un modelo de Markov, evalúa la EEUU frente a la no intervención y continuar con el tratamiento farmacológico (Figura 1). Por ello, del nodo de decisión parten dos ramas que representan las alternativas comparadas. A partir de este nodo, se representa el curso de la enfermedad y los distintos estados de salud con ciclos anuales. Estos estados de salud serán idénticos para cada una de las alternativas y serán definidos como: la ausencia de crisis epilépticas, la presencia de crisis epilépticas, y la muerte. El modelo supone que todos los pacientes parten del estado de “presencia de crisis epilépticas”, y que el estado “muerte” es absorbente, es decir, una vez se entra en él ya no se puede salir. En cada ciclo el paciente puede pasar de sufrir crisis epilépticas a estar libre de crisis, y viceversa (Figura 2).

Figura 1. Descripción general del árbol de decisión modelo



LC: Libre de crisis; PC: Presencia de crisis; TF: Tratamiento farmacológico; c+: Candidato favorable a cirugía; c-: Candidato desfavorable a cirugía.

Figura 2. Descripción general del modelo de Markov



LC: Libre de crisis; PC: Presencia de crisis; FAE: Fármaco antiepiléptico.

III.2.1.1.1. Sujetos de estudio

Se partió de una cohorte hipotética de pacientes de 26 años de edad con epilepsia refractaria en programación para la cirugía de la epilepsia.

Estas edades corresponden a la edad media de los pacientes incluidos en los estudios que forman parte del metanálisis sobre la efectividad y seguridad realizado en este informe en la sección IV.1.2.3.

III.2.1.1.2. Alternativas comparadas

Las tecnologías comparadas fueron la EEEG frente a la no intervención y continuar con tratamiento farmacológico, pues para los pacientes con epilepsia refractaria candidatos a cirugía para los que se considera la EEEG no existe otra manera posible de localizar la zona epileptógena. La EEEG no es sustitutiva sino complementaria a otras pruebas disponibles.

III.2.1.1.3. Efectividad y probabilidades de transición

El diseño del modelo que se ha elegido para este informe es similar al implementado por Burch *et al.* [72]. La probabilidad de transición entre los dos estados considerados, “ausencia de crisis epilépticas” y “presencia de crisis epilépticas”, varía según la alternativa considerada, EEEG o no intervención, y también varía según el tiempo transcurrido después de la intervención; si el paciente se encuentra en el año de la intervención, en los 4 años siguientes, o en el quinto año hacia delante. Estas probabilidades de transición están asociadas a la efectividad tanto de la cirugía como del tratamiento farmacológico. Es por ello que se contemplan en un único apartado.

Para nuestro estudio, la efectividad de la EEEG y de la cirugía el primer año de intervención se ha calculado a través del metanálisis llevado a cabo en este informe en la sección IV.1.2.3. La efectividad del tratamiento farmacológico proviene de la literatura. Por su parte, las probabilidades de transición durante los 4 años siguientes y del quinto año hacia adelante, asociadas a la efectividad tanto de la cirugía como del tratamiento farmacológico se han tomado de la literatura [75,76].

En la Tabla 2 se muestra la efectividad de la EEEG, es decir, la proporción de pacientes con epilepsia refractaria programados para cirugía a los que es capaz de localizar la zona epileptógena que permita llevarla a cabo.

Tabla 2. Efectividad de la EEEG				
	Valor	Fuente	Error estándar	Distribución
Efectividad del EEEG				
Proporción de pacientes intervenidos quirúrgicamente	0,57	Metanálisis	0,1149	Beta

En la Tabla 3 se muestra las probabilidades de transición entre estados de salud asociadas a la efectividad tanto de la cirugía como del tratamiento farmacológico.

Tabla 3. Probabilidades de transición				
	Valor	Fuente	Error estándar	Distribución
NO INTERVENCIÓN				
De PC a LC el primer año	0,075	Nair 2016 [77]	[0,05-0,1]*	Unifome
De LC a PC a partir del primer año	0,254	Choi 2008 [76]	0,0901	Beta
De PC a LC entre el primer y el quinto año	0,047	Choi 2008 [76]	0,0102	Beta
De PC a LC a partir del quinto año	0,016	Choi 2008 [76]	0,0033	Beta
EEEG				
No intervenido quirúrgicamente^a				
De PC a LC el primer año	0,075	Nair 2016 [77]	[0,05-0,1]*	Uniforme
De LC a PC a partir del primer año	0,254	Choi 2008 [76]	0,0901	Beta
De PC a LC entre el primer y el quinto año	0,047	Choi 2008 [76]	0,0102	Beta
De PC a LC a partir del quinto año	0,016	Choi 2008 [76]	0,0033	Beta

Intervenido quirúrgicamente				
De PC a LC el año de la intervención quirúrgica (año 1)	0,7	Metanálisis	0,0357	Beta
De PC a LC entre el primer y el quinto año	0,059	Choi 2008 [76]	0,0258	Beta
De PC a LC a partir del quinto año	0,02	Choi 2008 [76]	0,0179	Beta
De LC a PC entre el primer y el quinto año	0,056	Choi 2008 [76]	0,0138	Beta
De LC a PC a partir del quinto año	0,042	Choi 2008 [76]	0,0133	Beta
Proporción de pacientes intervenidos quirúrgicamente según complicaciones				
Transitorias	0,0283	Metanálisis	0,0057	Beta
Permanentes	0,007	Metanálisis	0,0015	Beta
LC: libre de crisis; PC: presencia de crisis a Se asume que los pacientes bajo la alternativa EEG que no son intervenidos quirúrgicamente presentan los mismos valores de desutilidad que la rama de intervención, tanto para los libres de crisis como para aquellos con presencia de crisis. *Se refiere a los intervalos de la distribución uniforme				

III.2.1.1.4. 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 2013 publicadas en el Instituto Nacional de Estadística (INE). A las probabilidades basales de transición a “muerte por todas las causas” se ha considerado el incremento de la tasa de mortalidad asociado al estado de salud pertinente. Además de la “muerte por cualquier causa”, existe una mortalidad asociada a la intervención quirúrgica.

Los parámetros sobre mortalidad se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4. Incrementos en la tasa de mortalidad y tasa de mortalidad asociada a la cirugía

	Caso base		Análisis probabilístico	
	Valor	Fuente	Valor	Distribución
NO INTERVENCIÓN				
Libre de crisis	1,11	Choi 2008 [76]		Log-normal
Presencia de crisis	5,64	Choi 2008 [76]		Log-normal
EEEG				
No intervenido quirúrgicamente^a				
Libre de crisis	1,11	Choi 2008 [76]		Log-normal
Presencia de crisis	5,64	Choi 2008 [76]		Log-normal
Intervenido quirúrgicamente				
Libre de crisis	1,11	Choi 2008 [76]		Log-normal
Presencia de crisis	5,42	Choi 2008 [76]		Log-normal
Mortalidad asociada a la cirugía				
Tasa de mortalidad asociada a cirugía	0,002	Choi 2008 [76]		Log-normal

^a Se asume que los pacientes bajo la alternativa EEUU que no son intervenidos quirúrgicamente presentan los mismos valores de incrementos en la tasa de mortalidad que la rama de intervención, tanto para los libres de crisis como para aquellos con presencia de crisis.

III.2.1.1.5. Utilidades

Para la obtención de las utilidades se han tomado las desutilidades asociadas a los estados de salud y a la alternativa elegida. Estas desutilidades corresponden a población de Estados Unidos calculadas por Choi *et al.* [76] y utilizadas por Bruch *et al.* [72]. Estas desutilidades se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Desutilidades asociadas a estados de salud y alternativa				
	Caso base		Análisis probabilístico	
	Valor	Fuente	Valor	Distribución
NO INTERVENCIÓN				
Presencia de crisis	0,21	Choi 2008 [76]	0,41	Beta
EEEG				
No intervenido quirúrgicamente ^a				
Presencia de crisis	0,21	Choi 2008 [76]	0,41	Beta
Intervenido quirúrgicamente sin complicaciones ^b				
Presencia de crisis	0,21	Choi 2008 [76]	0,41	Beta
Intervenido quirúrgicamente con complicaciones transitorias				
Libre de crisis	0,01	Choi 2008 [76]	0,00001	Beta
Presencia de crisis	0,22	Choi 2008 [76]	0,40	Beta
Intervenido quirúrgicamente con complicaciones permanentes				
Libre de crisis	0,2	Choi 2008 [76]	0,45	Beta
Presencia de crisis	0,31	Choi 2008 [76]	0,52	Beta
^a Se asume que los pacientes bajo la alternativa EEG que no son intervenidos quirúrgicamente presentan los mismos valores de desutilidad que la rama de no intervención, tanto para los libres de crisis como para aquellos con presencia de crisis.				
^b Se asume que los pacientes bajo la alternativa EEG que son intervenidos quirúrgicamente pero continúan con presencia de crisis, presentan los mismos valores de desutilidad que la rama de no intervención con presencia de crisis				

Para el cálculo de las utilidades, se ha obtenido la utilidad media de la población adulta española (0.916), utilizando el instrumento de EQ-5D-3L de CVRS. Para obtener la utilidad de cada estado de salud, a partir del valor de la utilidad media, se han restado las desutilidades correspondientes a los estados de salud considerados.

III.2.1.1.6. Utilización de recursos y costes

El coste de los estados de salud se ha considerado como el coste de los recursos utilizados por el paciente de acuerdo al servicio asistencial, pruebas diagnósticas y tratamiento asociados a la alternativa elegida y al estado de salud del paciente.

Se debe señalar que cuando un paciente pasa a un estado libre de crisis, continua 2 años con tratamiento farmacológico, y a partir del tercer año se comienza una reducción progresiva de los fármacos durante 2 años hasta eliminar el tratamiento por completo. La proporción de pacientes que comienzan la reducción y abandonan el tratamiento por completo es del 15,7% [78].

Dado que la perspectiva adoptada es la del SNS, los costes considerados incluyen únicamente los costes directos sanitarios.

En la Tabla 6 y Tabla 7 se presentan la utilización de recursos y los costes unitarios de acuerdo a la alternativa elegida y al estado de salud del paciente.

III.2.1.1.6.1. Utilización de recursos en la rama de no intervención

La no intervención implica continuar con el tratamiento farmacológico para pacientes refractarios y un seguimiento asistencial. El uso de recursos se ha recogido de Villanueva *et al.* [79] presenta en la Tabla 6.

Tabla 6. Uso de recursos y coste total de no intervención				
NO INTERVENCIÓN	Caso base		Análisis probabilístico	
	Valor	Fuente	Error estándar	Distribución
Uso de recursos				
Tratamiento farmacológico y seguimiento	1	Villanueva 2013	-	-
Coste total				
Coste anual no intervención	4963,8 €	Villanueva 2013	6672,4 €	Gamma

III.2.1.1.6.2. Utilización de recursos en la rama EEG

La EEG implica no solo la intervención en sí, como es el uso de un quirófano y en particular, de unos electrodos especializados, sino también el uso de una serie de recursos pre y post intervención como visitas al especialista, una RMI o un tiempo de monitorización.

El uso de recursos de esta rama también depende de si el paciente accede finalmente a la cirugía, y del estado de salud del paciente.

El uso de recursos se ha recogido de la literatura [72,79] y de la consulta a expertos, y se presenta en la Tabla 7.

Tabla 7. Uso de recursos y coste total de EEG				
	Caso base		Análisis probabilístico	
	Valor	Fuente	Valor	Distribución
EEG				
Visita especialista pre intervención	1	Experto	-	-
Visita especialista post intervención	2	Experto	-	-
Resonancia magnética	1	Experto	-	-
Cirugía básica y electrodos	1	Experto	-	-
Semana de monitorización	2	Experto	-	-
Cirugía				
Visita especialista pre intervención	1	Experto	-	-
Visita especialista post intervención	1	Experto	-	-
Cirugía básica	1	Experto	-	-
Semana de monitorización	1	Experto	-	-
Tratamiento farmacológico ^a (si LC)	1	Villanueva 2013	-	-
Coste anual de no intervención ^a (si PC)	1	Villanueva 2013	-	-
Complicaciones transitorias	1	Burch 2008	-	-

Complicaciones permanentes	1	Burch 2008	-	-
Coste total (€)				
Libre de crisis				
Coste anual EEG sin cirugía	33677,49	-	-	-
Coste anual EEG con cirugía SC (año 1)	56599,03	-	-	-
Coste anual EEG con cirugía SC (año 2)	2381,37	-	-	-
Coste anual EEG con cirugía SC (año 3)	1602,77	-	-	-
Coste anual EEG con cirugía SC (año 4)	847,07	-	-	-
Coste anual EEG con cirugía SC (año 5)	91,37	-	-	-
Coste anual EEG con cirugía SC (año 6 en adelante)	0	-	-	-
Presencia de crisis				
Coste anual EEG con cirugía SC (año 1)	58885,39	-	-	-
Coste anual EEG con cirugía SC (año 2 en adelante)	4964	-	-	-
-: No aplica; SC: sin complicaciones * Si el paciente queda libre de crisis, el tratamiento se reduce progresivamente hasta eliminarse durante los dos años posteriores a la cirugía. Esta reducción se hace comúnmente reduciendo un 50% las dosis cada 6 meses. Si el paciente sigue con presencia de crisis, el tratamiento continua y se asigna el coste anual de no intervención, que incluye tratamiento farmacológico y es idéntico para todos los años.				

III.2.1.1.6.3. Costes unitarios

Los costes se han obtenido de una revisión exhaustiva de la literatura, de las Tarifas publicadas en Boletín Oficial de las Comunidades Autónomas de España y de la consulta a expertos. La consulta a expertos se ha realizado ante la imposibilidad de calcular los costes a partir de fuentes publicadas. Los costes se expresan en euros de 2016. El coste total de cada tecnología dependerá del uso de recursos que se explicitan en la Tabla 8.

Tabla 8. Costes unitarios				
	Caso base		Análisis probabilístico	
	Valor	Fuente	Error estándar	Distribución
NO INTERVENCIÓN				
Tratamiento farmacológico y seguimiento en presencia de crisis	4.964 €	Villanueva et al.	6.672 €	Gamma
Tratamiento farmacológico y seguimiento libre de crisis	2.977 €	Villanueva et al.	2.402 €	Gamma
EEEG				
Visita especialista pre intervención	152,53 €	Tarifas B.O.	45,26 €	Gamma
Visita especialista post intervención	91,37 €	Tarifas B.O.	28,74 €	Gamma
Resonancia magnética	342,22 €	Tarifas B.O.	193,23 €	Gamma
Cirugía básica y electrodos	13.000 €	Experto	2.600 €	Gamma
Semana de monitorización	10.000 €	Experto	2.000 €	Gamma
Cirugía				
Visita especialista pre intervención	152,53 €	Tarifas B.O.	45,26 €	Gamma
Visita especialista post intervención	91,37 €	Tarifas B.O.	28,74 €	Gamma
Cirugía básica	10.000 €	Experto	2.000 €	Gamma
Semana de monitorización	10.000 €	Experto	2.000 €	Gamma
Tratamiento farmacológico	2.290 €	Villanueva et al. [79]	1.756 €	Gamma
Coste anual de no intervención	4.964 €	Villanueva et al. [79]	6.672 €	Gamma
Costes complicaciones				

Complicaciones transitorias	1.303 €	SNS RU [80]	261 €	Gamma
Complicaciones permanentes	2.010 €	SNS RU [80]	402 €	Gamma
SNS RU: Sistema Nacional de Salud del Reino Unido				
* El análisis probabilístico se ha realizado en las variables de uso de recursos				

III.2.1.2. Análisis de sensibilidad

III.2.1.2.1. Análisis de sensibilidad determinístico

Para conocer la robustez de los resultados del modelo y ante la posible incertidumbre en los valores de los parámetros, se realizó un análisis de sensibilidad determinístico univariante, variando parámetros para los que había mayor incertidumbre, tomando datos extremos encontrados en la literatura y otros datos como su desviación estándar basados en supuestos propuestos en los manuales de evaluación económica (Tabla 9) [73].

Tabla 9. Análisis determinístico		
Parámetro	Caso base	Análisis determinístico
	Valor	Valor
Generales		
Descuento	3%	0% ; 5%
Edad	26	20 ; 32
Costes (€)		
Complicaciones transitorias	1.303	1.042 ; 1.564
Complicaciones permanentes	2.010	1.608; 2.412
Cirugía básica	10.000	8.000; 12.000
Cirugía básica y electrodos	13.000	10.400 ; 15.600
Semana de monitorización	10.000	8.000 ; 12.000
Desutilidades		
<i>No intervención</i>		
Presencia de crisis	0,21	0,02 ; 0,62

EEEG		
<i>Intervenido quirúrgicamente con complicaciones transitorias</i>		
Presencia de crisis	0,21	0,03 ; 0,63
<i>Intervenido quirúrgicamente con complicaciones permanentes</i>		
Libre de crisis	0,2	0,01 ; 0,65
Presencia de crisis	0,31	0,04 ; 0,83
Incrementos de tasa de mortalidad		
Presencia de crisis sin intervención	5,64	3,49 ; 9,12
Presencia de crisis con cirugía	5,42	3,97 ; 7,77

En primer lugar, se varió la tasa de descuento del 3% en el caso base a los valores extremos del 0% (sin descuento) y del 5%. Se varió además como parámetro general la edad media de los pacientes tanto para, tomando la desviación estándar calculada a partir de la edad media de los estudios primarios incluidos en el metanálisis de este informe.

Se varió el coste de las complicaciones después de la cirugía cuya fuente proviene de un contexto fuera de España, y el coste de los recursos relacionados con la intervención que provenían de la consulta a expertos, y cuya información aportada menciona un coste aproximado.

Se variaron además algunas utilidades que presentan una notable incertidumbre debido a la amplitud de su intervalo de confianza al 95%. Por este mismo motivo se varió el incremento de la tasa de mortalidad.

III.2.1.2.2. Análisis de escenarios

Para apoyar la toma de decisión informada y considerar en su caso la nueva tecnología como coste-efectiva en determinados escenarios plausibles, se procedió a realizar el análisis coste-efectividad para los siguientes escenarios. Ante la incertidumbre sobre el coste de algunos recursos utilizados en la rama de intervención, de las desutilidades asociadas a los estados de salud y alternativa elegida, y de algunas tasas incrementales de mortalidad, se planteó tres escenarios que se señalan en la Tabla 10.

Tabla 10. Análisis de escenarios	
Escenario	Parámetros/s
Escenario 1	Uso del coste superior del intervalo de aquellos costes con mayor incertidumbre
Escenario 2	Uso de la desutilidad inferior del intervalo de aquellas con mayor incertidumbre
Escenario 3	Uso de la tasa de mortalidad incremental inferior del intervalo de aquellas con mayor incertidumbre

III.2.1.2.3. Análisis de sensibilidad probabilístico

Adicionalmente se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico en el que se evaluó la incertidumbre de los resultados del modelo cuando todos los parámetros variaron de manera simultánea.

Se especificaron distintas funciones de distribución según el parámetro. Se consideró la distribución beta para probabilidades de transición y utilidades; distribuciones gamma para costes; uniforme para utilización de recursos, y la distribución normal para el riesgo relativo y la efectividad.

Las distribuciones beta son adecuadas para representar parámetros que varían entre 0 y 1, como es el caso de las utilidades, y que representan la ocurrencia de un evento, como es el caso de probabilidades. Por su parte, dada la incertidumbre sobre el comportamiento en la realidad de algunas variables de utilización de recursos se optó por una distribución menos informativa como la uniforme; este fue el caso para la duración de los sensores o el periodo de calibración. Para los costes de las carga de enfermedad de las complicaciones se utilizó la distribución gamma ya que podía tener una mayor frecuencia hacia valores más altos. Por su parte, se utilizó la distribución normal para aquellos parámetros que tomasen valores negativos y positivos y su mayor frecuencia se encontrase alrededor del 0.

Se llevaron a cabo 10.000 simulaciones de Monte Carlo con el objetivo de realizar un análisis de sensibilidad probabilístico. De esta manera, al trazar diferentes curvas de aceptabilidad, se representaron las probabilidades de aceptar la EEG como alternativa coste-efectiva para distintos niveles de disposición a pagar en España [81].

Los intervalos de confianza han sido estimados de manera no paramétrica mediante simulaciones utilizando el método de los percentiles al 95% de confianza [82].

Para el análisis probabilístico se utilizó la tasa de descuento de costes del caso base, 3%.

III.2.2. Análisis de impacto presupuestario

Se llevó a cabo una estimación del impacto presupuestario de la implantación potencial de la EEG en pacientes con epilepsia refractaria programados para cirugía para los 6 primeros años. Se ha escogido este horizonte temporal debido a la progresión de la enfermedad de acuerdo a la naturaleza de la enfermedad y la existencia de los costes asociados de ambas alternativas, para ofrecer escenarios con la mayor información para el decisor.

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 desglosa año a año los resultados, considerando únicamente los costes incrementales y aplicándolos al conjunto de la población que podría beneficiarse de la nueva tecnología. Por lo tanto, se planteó un análisis de impacto presupuestario dinámico en el que cada año se añade una nueva cohorte de pacientes con epilepsia refractaria programados para cirugía.

Se calculó el coste anual que supone la aplicación de la EEG por parte de las cohortes descritas. Se obtuvo el coste incremental como la diferencia con el coste que tendrían estos individuos en caso no intervención y continuar con el tratamiento farmacológico. A diferencia del análisis de coste-efectividad, y de acuerdo a las guías de referencia, no se aplicó ningún tipo de descuento en este cálculo. [83]

Para el cálculo de los costes poblacionales se ha empleado el número de pacientes con epilepsia refractaria programados para cirugía en España [28,29]. La incidencia de este tipo de pacientes en España se calculó utilizando la tasa de incidencia de pacientes con epilepsia sobre la población española. Sobre este conjunto de pacientes con epilepsia se calculó la proporción de pacientes con epilepsia refractaria programados para cirugía sobre la tasa de incidencia de pacientes con epilepsia [84]. La tasa de penetración de la nueva tecnología se supuso del 100% y estable para todos los pacientes desde el primer año.

III.3. Análisis de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes

Para la evaluación de los aspectos éticos, sociales, legales y organizacionales específicos relativos a la tecnología, se ha adaptado el marco evaluativo de EUnetHTA [64] así como los criterios establecidos por la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud [85] y se respondió la lista de verificación corto propuesto por EUnetHTA (ver Anexo 4).

El marco evaluativo de EUnetHTA, que plantea un enfoque multimétodo y una aproximación axiológica, consiste en los siguientes pasos: identificar y analizar los retos éticos, sociales y organizativos de la tecnología, identificar a los actores implicados, seleccionar las preguntas relevante para la implementación de la tecnología, realizar una búsqueda de literatura en relación a las preguntas anteriores, analizar la literatura, responder a las preguntas de las herramientas de verificación propuestas en el *Core Model* [64] y resumir los aspectos más importantes.

Adicionalmente se realizaron búsquedas complementarias y cartografías de los documentos producidos por los actores interesados (pacientes, asociaciones de pacientes y sociedades científicas) en la tecnología analizada.

III.4. Evaluación de la calidad de la evidencia y formulación de recomendaciones

La evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo GRADE [86].

El sistema GRADE requiere que se clasifique la importancia de los desenlaces para una pregunta clínica determinada de acuerdo a qué tan relevantes son éstos para hacer una recomendación. Los desenlaces se clasifican como críticos, importantes pero no críticos y no importantes. En el caso de la pregunta planteada en el presente informe, el grupo de

trabajo consideró como resultados críticos la mortalidad, quedarse libre de crisis tras la cirugía y las complicaciones permanentes.

Para la determinación de la calidad de la evidencia (también llamada certeza de la evidencia), además del diseño y el riesgo de sesgos de los estudios individuales, la metodología GRADE propone la evaluación de otros factores que influyen en la confianza en las estimaciones del efecto. Se analiza la consistencia de los resultados entre los estudios, el carácter directo/indirecto de la evidencia (comparación indirecta de las intervenciones de interés y/o diferencias en la población, la intervención, el comparador y/o los resultados de interés con respecto a los objetivos de este informe), la precisión de las estimaciones y el sesgo de publicación (ver Anexo 6 para más detalle). Además de los factores citados, para el juicio sobre la calidad de la evidencia se tienen en cuenta otros factores como el número de pacientes estudiado, la fuerza de las asociaciones encontradas y el reconocimiento o no de posibles factores de confusión identificados por los evaluadores. Todos estos factores se consideran de forma acumulativa.

Considerando una combinación de estos componentes, se definió la calidad como: alta ⊕⊕⊕⊕ (muy poco probable que nuevos estudios cambien la estimación); moderada ⊕⊕⊕ (es probable que nuevos estudios cambien la confianza que tenemos en el resultado); baja ⊕⊕ (es muy probable que nuevos estudios tengan impacto en la confianza que tenemos en el resultado y puedan modificarlo) y muy baja ⊕ (cualquier resultado estimado es muy dudoso).

Para el establecimiento de recomendaciones con la metodología GRADE no solo se tiene en cuenta la calidad de la evidencia, sino que se efectúa una ponderación entre los beneficios potenciales de la intervención y sus riesgos, los valores y preferencias de los pacientes en cuanto a la intervención y sus alternativas y, finalmente, los recursos necesarios. Las recomendaciones emitidas se clasifican en cuatro grados: fuerte a favor, que significa aconsejar al clínico hazlo; débil a favor, que significa aconsejar al clínico probablemente hazlo; débil en contra, que indica probablemente no lo hagas; y fuerte en contra, que indica claramente no lo hagas.

Se elaboró una tabla de perfil de evidencia (disponible en: <https://grade.pro.org/>) con las medidas de resultado consideradas críticas e importantes. Para ayudar en el paso de la evidencia a la formulación de recomendaciones en nuestro contexto, se ha utilizado el marco de la evidencia a la decisión (EtD) para las recomendaciones

clínicas desarrollado por GRADE (también disponible en:
<https://grade.pro.org/>).

IV. Resultados

IV.1. Revisión sistemática

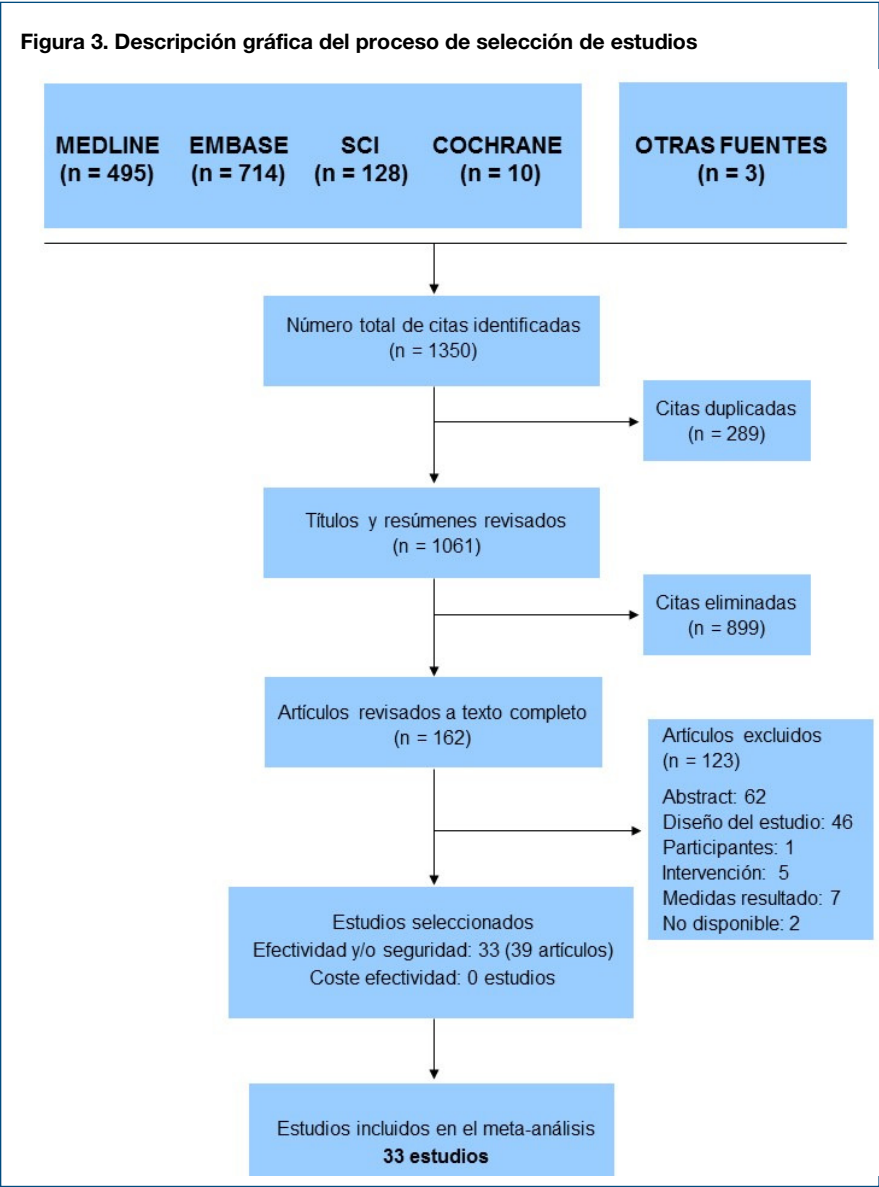
IV.1.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica

La consulta en todas las bases de datos electrónicas así como el examen manual de los listados de bibliografía de los estudios seleccionados y de las revisiones sistemáticas previas encontradas produjeron 1061 referencias una vez eliminados los duplicados (ver Figura 3). Se seleccionaron 161 artículos potencialmente relevantes que fueron solicitados para un examen detallado. Tras la revisión a texto completo, 123 fueron excluidos al aplicar los criterios de selección preestablecidos. Si bien muchos de estos artículos fueron excluidos por no cumplir más de un criterio de inclusión, en el Anexo 5 donde aparecen listados, se muestra la razón principal para su exclusión en términos de tipo de estudio, participantes, intervención, comparador, medidas de resultado informadas e idioma.

No se encontraron evaluaciones económicas que cumpliesen los criterios de selección pre-especificados expuestos previamente.

Por tanto, la selección final de estudios consiste en 33 estudios, informados en 39 artículos, publicados entre los años 1976 y 2016 [2–19,46,87–106] y llevados a cabo en Francia [2,4–8,18,19,87,92,95], Estados Unidos de América [3,12–15,90,94,98,99,101], Canadá [97,100,104], Italia [9,11,17], Reino Unido [16,96], Canadá y Brasil [89], Eslovaquia [88] y Holanda [102].

Figura 3. Descripción gráfica del proceso de selección de estudios



IV.1.2. Seguridad y efectividad

IV.1.2.1 Características de los estudios incluidos

A continuación se describen las características más relevantes de los estudios seleccionados. Para más información de los estudios individuales ver las tablas de evidencia recogidas en el Anexo 6.

IV.1.2.1.1 Diseño de los estudios

No se identificaron ECA ni ensayos clínicos no aleatorizados publicados que evaluaran la efectividad y/o seguridad clínica de la EEG en la localización más precisa de la zona epileptógena.

Los 33 estudios incluidos son estudios de cohortes no controlados, 10 de ellos realizan un seguimiento prospectivo del grupo de pacientes con EEG (media seguimiento: 23,4 meses), mientras que, los 23 estudios restantes realizaron una recopilación retrospectiva de los datos (media seguimiento: 28,7 meses) (ver Tabla 11).

Tabla 11. Principales características de los estudios incluidos

1 ^{er} Autor año país	Análisis Seguimiento post-cirugía Media (rango), meses	Pruebas diagnósticas previas	Intervención	Medidas de resultado			
				Localización ZE	Resultado cirugía	Complicaciones	Mortalidad
Afif 2008 ⁵ Francia	Retrospectivo 24	E. neurops., video-EEG, RMI, TAC	EEEG + resección	X	X	X	X
Aubert 2009 ⁸⁹ Francia	Retrospectivo 50 (12-84)	E. neurops., video-EEG, RMI	EEEG + resección	X	X		
Binnie 1994 ¹⁶ Reino Unido	Retrospectivo (12-48)	E. neurops., EEG, TAC	EEEG + electrodos subdurales + resección	X	X		
Cardinale 2013 ⁹ Italia	Retrospectivo >12	NI	EEEG + resección			X	
Catenoix 2008 ⁶ Francia	Prospectivo 19 (4-72)	EEG, PET, RMI, SPECT ictal e interictal	EEEG + TCRF ± resección		X	X	
Chassoux 2000 ⁴ Francia	Retrospectivo 72 (24-168)	E. neurops., video-EEG, RMI	EEEG + resección	X	X		
Cigánek 1976 ⁸⁸ Eslovaquia	Retrospectivo (6-72)	NI	EEEG + resección		X		
Cossu 2005 ¹¹ Italia	Retrospectivo 12	PET, RMI, Rmf, TAC	EEEG + resección	X	X	X	

Tabla 11. Principales características de los estudios incluidos

1 ^{er} Autor año país	Análisis Seguimiento post-cirugía Media (rango), meses	Pruebas diagnósticas previas	Intervención	Medidas de resultado			
				Localización ZE	Resultado cirugía	Complicaciones	Mortalidad
Cossu 2015 ¹⁷ Italia	Retrospectivo NI	Angiografía, EEG, RMI	EEEG + TCRF	X	X	X	
De Almeida 2006 ⁹¹ Brasil/Canadá	Retrospectivo NI	Angiografía, RMI o TAC	EEEG			X	
Desai 2011 ¹² EE.UU.	Retrospectivo 36,4 (7-92)	E. neurops., video-EEG, PET, RMI, SPECT ictal	EEEG + resección		X	X	
Espinosa 1994 ¹⁰⁴ Canadá	Retrospectivo NI	Angiografía, RMI, TAC	EEEG			X	
Gonzalez-Martinez 2013 ¹³ EE.UU.	Prospectivo 15 (12-36)	Angiografía, RMI, TAC	EEEG + resección	X	X	X	
Gonzalez-Martinez 2016 ¹⁴ EE.UU.	Prospectivo 18 (6-30)	NI	EEEG + resección	X		X	
Gonzalez-Martinez 2014 ¹⁵ EE.UU.	Prospectivo 25,9 (12-47)	Video-EEG, RMI	EEEG + resección	X	X	X	

Tabla 11. Principales características de los estudios incluidos

1 ^{er} Autor año país	Análisis Seguimiento post-cirugía Media (rango), meses	Pruebas diagnósticas previas	Intervención	Medidas de resultado			
				Localización ZE	Resultado cirugía	Complicaciones	Mortalidad
Gonzalez-Martinez 2014 ⁹⁰ EE.UU.	Prospectivo 12	Angiografía, RMI, TAC	EEEG + resección	X	X	X	
Guénot 2001 ² Francia	Prospectivo NI	E. neurops., EEG, RMI, PET o SPECT	EEEG + resección	X	X	X	
Guénot 2004 ⁹² Francia	Retrospectivo 19 (8-31)	E. neurops., RMI, PET o SPECT	EEEG + TCRF		X	X	
Hirsch 1991 ⁹⁴ EE.UU.	Retrospectivo >12	E. neurops., EEG, RMI, TAC	EEEG + electrodos subdurales + resección		X		
McGonigal 2007 ⁹⁷ Francia	Retrospectivo 33,7 (6-67)	E. neurops., EEG, PET, RMI, RMf, SPECT	EEEG + resección	X	X	X	
Munari 1989 ⁸ Francia	Prospectivo NI	Angiografía	EEEG			X	
Munari 1994 ⁷ Francia	Prospectivo NI	E. neurops., EEG, RMI, TAC	EEEG+ resección	X		X	
Munyon 2015 ³ EE.UU.	Retrospectivo NI	Video-EEG, TAC, PET	EEEG			X	

Tabla 11. Principales características de los estudios incluidos

1 ^{er} Autor año país	Análisis Seguimiento post-cirugía Media (rango), meses	Pruebas diagnósticas previas	Intervención	Medidas de resultado			
				Localización ZE	Resultado cirugía	Complicaciones	Mortalidad
Nowell 2014[98] Reino Unido	Prospectivo NI	Angiografía, RMI, TAC	EEEG + resección			X	
Olivier 1983 ⁹⁷ Canadá	Retrospectivo 12	NI	EEEG + resección		X	X	
Pillay 1992 ⁹⁸ EE.UU.	Retrospectivo 12	RMI, TAC	EEEG + resección		X		
Serletis 2014 ¹⁰ EE.UU.	Prospectivo 28,8	E. neurops., video-EEG, RMI, PET, SPECT	EEEG + resección	X	X	X	
Smith 1990 ⁹⁹ EE.UU.	Retrospectivo 12	E. neurops., EEG, estudios de imagen	EEEG + resección	X	X	X	
So 1989 ¹⁰⁰ Canada	Retrospectivo 73,2 (24-168)	E. neurops., video-EEG, PET, RMI, SPECT	EEEG + resección		X	X	
Taussig 2012 ¹⁹ Francia	Retrospectivo 51 (4-110)	E. neurops., video-EEG, PET, RMI, SPECT	EEEG + EE + resección		X	X	
Taussig 2014 ¹⁸ Francia	Retrospectivo 24 (12– 53)	E. neurops., video-EEG, PET, RMI, SPECT	EEEG + EE + resección		X		

Tabla 11. Principales características de los estudios incluidos

1 ^{er} Autor año país	Análisis Seguimiento post-cirugía Media (rango), meses	Pruebas diagnósticas previas	Intervención	Medidas de resultado			
				Localización ZE	Resultado cirugía	Complicaciones	Mortalidad
Van Gompel 2010 ¹⁰³ EE.UU.	Retrospectivo 49	E. neurops., video-EEG, PET, RMI, SPECT, TAC	EEEG + resección	X	X	X	
van Veelen 1993 ¹⁰² Holanda	Retrospectivo 36	E. neurops., EEG, PET, RMI, SPECT	EEEG + electrodos subdurales + EE + resección		X	X	

EE: estimulación eléctrica; EEG: electroencefalografía; EEEG: estereo-electroencefalografía; E. neurops.: evaluación neuropsicológica; NI: no informa; PET: tomografía por emisión de positrones; RMI: resonancia magnética de imagen; RMf: resonancia magnética funcional; SPECT: tomografía computarizada de emisión monofotónica; TAC: tomografía axial computarizada; TCRF: termocoagulación por radiofrecuencia; ZE: zona epileptógena

IV.1.2.1.2 Características de los participantes

Los detalles de las características demográficas y clínicas basales de los participantes en cada estudio se muestran en la Tabla 12.

El tamaño de muestra de los estudios varía mucho desde 20 a 482 participantes, con un promedio de 90 participantes por estudio. Entre los 33 estudios incluidos se reclutó a un total de 2959 participantes.

El porcentaje de mujeres participantes en el estudio varía ampliamente entre un 20% y un 65%, situándose el valor promedio en aproximadamente un 48% de mujeres. En los 12 ensayos restantes, no se informó de ningún dato relacionado con el sexo [6,8,9,18,88,89,94,97–99,102,104].

Veintisiete estudios informaron la edad de los participantes incluidos y situaron la media en torno a 27 años [3,5,8,10–15,17–19,87,94–96,100,101], mientras que 22 estudios informaron del rango de edad que se situó entre los cinco meses y 69 años [3,5,8,10–15,17–19,87,88,94–96,100,101]. En los estudios restantes, no se informó de ningún dato relacionado con la edad [16,88,97,99,102].

Tres de los estudios reclutaron una muestra completamente formada por niños y/o adolescentes, [15,18,19], dos exclusivamente por adultos [12,96], mientras que los 18 estudios restantes que informaron reclutaron tanto a niños como adultos [3–8,10,11,13,14,17,87,90,94,95,100,101]. El número de niños incluidos entre todos los estudios fue aproximadamente del 8%.

En prácticamente todos los estudios, se especificó que el diagnóstico de los pacientes era epilepsia parcial (focal) [3–19,87,88,90–92,94,95,98,100,102] etiquetadas como resistente a fármacos, incontrolables o intratables [3–19,87–92,94–96,98–102].

Respecto a la duración de la epilepsia, de los estudios realizados exclusivamente con niños o con adultos, tan solo un estudio informó del tiempo que había transcurrido desde el inicio de las crisis hasta la intervención en cada caso, con una duración media de 5,7 años en el caso de los niños [18] y de 19,5 años en el de los adultos [96]. La duración media de la epilepsia entre los estudios con población mixta es de 14,5 años (rango: 8,8 – 20 años) [4,5,7,11,13,17,87,94,100].

Tan solo 13 estudios informan de la inclusión de RMI en su evaluación prequirúrgica [4,5,7,10,11,13–15,17–19,87,95]. A excepción de un estudio, compuesto por una muestra en la que el 100% de los pacientes presentan hallazgos de lesiones estructurales en RMI [19], los estudios estaban compuestos muestras de pacientes con RMI normal y con RMI en porcentajes muy variables [4,5,7,10,11,13–15,17,18,87,95].

Tabla 12. Características de los participantes de los estudios incluidos

Estudio	N	Mujeres (%)	Edad (años) media (rango)	Duración epilepsia (años)	RMI (+) (%)
Afif 2008 ⁵	30	39	28 (8-46)	NI	80
Aubert 2009 ⁸⁹	36	40	28 (7- 53)	20	77,78
Binnie 1994 ¹⁶	33	58,3	25,8 (6,5-50)	19,2	NI
Cardinale 2013 ⁹	482	NI	NI (2-56)	NI	NI
Catenoix 2008 ⁶	41	NI	NI	NI	NI
Chassoux 2000 ⁴	28	35,3	16,5 (5-41)	12	85,71 [*]
Cigánek 1976 ⁸⁸	81	NI	NI	NI	NI
Cossu 2005 ¹¹	211	43,1	26,9 (2-56)	19,1	62,33
Cossu 2015 ¹⁷	89	44,9	26,7 (2-49)	15,4	48,31
De Almeida 2006 ⁹¹	217	NI	29,9 (NI)	NI	NI
Desai 2011 ¹²	20	65	36 (19-58)	NI	70
Espinosa 1994 ¹⁰⁴	170	NI	25 (NI)	NI	NI
Gonzalez-Martinez 2013 ¹³	100	46	33 (5-68)	15	39
Gonzalez-Martinez 2016 ¹⁴	100	59	33,2 (3-64)	NI	61
Gonzalez-Martinez 2014 ¹⁵	30	40	14,9 (6-20)	NI	40
Gonzalez-Martinez 2014 ⁹⁰	122	46,3	32 (5-68)	NI	NI
Guénot 2001 ²	100	55	35 (NI)	NI	NI
Guénot 2004 ⁹²	20	20	31 (NI)	NI	NI
Hirsch 1991 ⁹⁴	110	NI	28,2 (10-47)	8,8	NI
McGonigal 2007 ⁹⁷	100	56	27 (8-62)	18,7	57
Munari 1989 ⁸	86	NI	24 (5-50)	NI	NI
Munari 1994 ⁷	70	38,6	25,2 (NI)	15,7	36
Munyon 2015 ³	20	55	28,6 (8-59)	NI	NI
Nowell 2014[98]	22	36,4	32,6 (18-55)	19,5	NI
Olivier 1983 ⁹⁷	47	NI	NI	NI	NI
Pillay 1992 ⁹⁸	23	NI	NI	NI	NI
Serletis 2014 ¹⁰	200	53	32 (3-69)	NI	54,5
Smith 1990 ⁹⁹	109	NI	NI	NI	NI
So 1989 ¹⁰⁰	57	49,1	28,9 (14-50)	10,1	NI
Taussig 2012 ¹⁹	26	48,5	1,8 (0,4-7,1)	NI	100
Taussig 2014 ¹⁸	65	NI	8,2 (1,7-17)	5,7	80

Tabla 12. Características de los participantes de los estudios incluidos

Estudio	N	Mujeres (%)	Edad (años) media (rango)	Duración epilepsia (años)	RMI (+) (%)
Van Gompel 2010 ¹⁰³	41	48,8	33 (8-62)	NI	NI
van Veelen 1993 ¹⁰²	70	NI	NI	NI	NI

N: tamaño de la muestra; RMI (+):presencia de lesión en la resonancia magnética por imagen NI: no informa

*Tan solo se realizó en 7 de los 28 pacientes

IV.1.2.1.3. Características de las intervenciones

En los estudios incluidos se implantaron un total de 18.200 electrodos para la realización de la EEG [2–15,17,89,90,92,96,98,104], con una media de 11,3 [2–19] y un rango entre 2 y 144 electrodos por paciente [2,11,16,18,19,90,95,98,100,101], sin embargo, no todos los estudios informaron el número exacto de electrodos empleados.

En cuatro estudios no se informó de las característica de los electrodos empleados en el procedimiento de EEG [4,8,16,104]. Algunos estudios informaron únicamente características básicas de los electrodos, tales como que eran multicontacto [2,94,100,102], flexibles, de acero [88,100], entre otras. El resto de estudios informaron de las características concretas: electrodos multicontacto con una longitud de 2mm y un diámetro de 0,8 [87,95]; electrodos del laboratorio MNI [89], electrodos PMT Inc. con 1 mm de diámetro [98]; electrodos Dixi [5–7,9,11,17–19,92] y/o Alcis [9,17–19] con un diámetro de 0,8 mm, superficie lisa y la punta roma; electrodos Ad-Tech Medical con 1,1 mm de diámetro y 2,3 mm de largo [36,48,83–86,94,101] y electrodos Integra [36,48,84–86,93,101].

En los estudios incluidos, el método de implantación descrito más empleado fue el desarrollado por Talairach and Bancaud [40–42,74,75,77,78,80,82,88,91,92,99,100]. Otros estudios describieron el empleo de un marco estereotáxico convencional, un sistema de brazo articulado para sostener instrumentos, FreeGuide (SNS, Mississauga, ON, Canadá), y un dispositivo asistido por ordenador (Allegro Viendo Wand o el sistema de neuronavegación Scout) [82]; un marco Talairach y un robot pasivo portaherramientas (Neuromate, Renishaw Mayfield SA [81] [41] [82], un marco estereotáxico CRW [96]; un marco de estereotaxia Leksell Stereotactic System® [36,48,83,84,86,93,97]; y un marco de estereotaxia Leksell Stereotactic System® y un dispositivo asistido por robot (Medtech, Montpellier, France) [85]. Tan solo un

estudio informó de la implantación sin marco [94] y cuatro no indicaron el método empleado [79,90,95,104].

El tiempo promedio de implantación de los electrodos fue de 198 minutos [41,85,86,94,96,101], con un rango entre 45 y 480 minutos [85,86,94,96]. El tiempo medio de grabación fue de 10,76 días [48,76,79,82,85,86,95,96,98–101,104], con un rango que varió entre 2 y 30 días.

Dos estudios informaron del uso de corticoides de manera perioperatoria en alguno de sus pacientes, en el primero asociado a la presencia de una complicación en un paciente [81], mientras que en el segundo tan solo se informó del porcentaje de pacientes que lo recibieron (49%) [101].

Dos estudios informaron del uso de antibióticos de manera profiláctica, uno durante la grabación [83] y otro asociado al uso concomitante de electrodos subdurales (durante la grabación y tres dosis posteriores) [101], mientras que, otros dos estudios informaron de su uso asociado a la presencia de complicaciones [82,104], excepto la bacitracina que se empleó de manera local en la zona de inserción de los electrodos.

En 3 de los estudios incluidos también se implantó a los pacientes electrodos subdurales [76,90,102]. Una vez realizada la EEG, a los pacientes se les realizó estimulación eléctrica en 3 estudios (n= 118) [99,100,102], TCRF en 2 estudios (n= 110) [36,88], cirugía de resección en 19 estudios (n= 1127) [36,40,41,48,74–80,83–86,94–102], y TCRF y/o resección en 2 estudios (n= 116) [77,81].

IV.1.2.1.4. Medidas de resultado

Las medidas de resultado principales utilizadas en cada uno de los estudios incluidos en la presente revisión se muestran en la Tabla 11.

Cuando los autores utilizaron definiciones alternativas a la clasificación Engel para el resultado de la cirugía, siempre que fue posible, se extrajo la aproximación más cercana a la clasificación Engel correspondiente (ver Tabla 13). Asimismo, se extrajeron los datos relacionados con los diferentes umbrales del resultado de la cirugía: buen resultado (SF/ Engel I y Engel II) y mal resultado (Engel III y Engel IV).

Tabla 13. Clasificación Engel e interpretación		
Clase	Definición Engel	Interpretación
I	Libre de crisis incapacitantes Completamente libre de crisis después de la cirugía Sólo crisis parciales simples Algunas crisis después de la cirugía pero libre de ellas desde al menos dos años, crisis sólo cuando se retiran los fármacos antiepilépticos	Libre de crisis
II	Casi libre de crisis Inicialmente libre de crisis pero ahora esporádicas Esporádicas crisis desde la cirugía Crisis inicialmente más frecuentes pero en los dos últimos años esporádicas, sólo crisis nocturnas	>90% de reducción en las crisis
III	Mejoría significativa Reducción significativa del número de crisis Intervalos prolongados libres de crisis por un tiempo superior a la mitad del periodo de seguimiento pero no superior a dos años	>50% de reducción en las crisis
IV	Sin mejoría significativa Sin reducción significativa de las crisis Sin cambio apreciable Empeoramiento de las crisis	<50% de reducción en las crisis
Fuente: Whiting P, Gupta R, Burch J, Mujica Mota RE, Wright K, Marson A, <i>et al.</i> A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of neuroimaging assessments used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery. <i>Health Technol Assess</i> 2006;10(4) [107].		

Ninguno de los estudios seleccionados informó sobre resultados centrados y autopercebidos por los pacientes.

IV.1.2.2 Valoración del riesgo de sesgo

La información sobre la calidad metodológica de cada uno de los estudios incluidos se recoge en la Tabla 14. En general, el riesgo de sesgos de los estudios seleccionados fue evaluado como moderado.

Tabla 14. Calidad metodológica de los estudios incluidos. ACROBAT-NRSI

Estudio	Riesgo de sesgos					
	Control de las variables de confusión	Selección de participantes	Medidas de la intervención	Datos faltantes	Medida de los resultados	Descripción selectiva de los resultados
Afif 2008 ⁵	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado
Aubert 2009 ⁸⁹	Bajo	Serio	Moderado	Moderado	Bajo	Moderado
Binnie 1994 ⁷⁶	Bajo	Serio	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado
Cardinale 2013 ⁴¹	Bajo	Serio	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado
Catenoix 2008 ⁶	Bajo	Serio	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado
Chassoux 2000 ⁷⁸	Bajo	Serio	Serio	Bajo	Bajo	Moderado
Cigánek 1976 ⁷⁹	Bajo	Serio	Serio	Bajo	Bajo	Serio
Cossu 2005 ¹¹	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado
Cossu 2015 ¹⁷	Bajo	Serio	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado
De Almeida 2006 ⁹¹	Bajo	Serio	Serio	Bajo	Bajo	Moderado
Desai 2011 ¹²	Bajo	Serio	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado
Espinosa 1994 ¹⁰⁴	Bajo	Serio	Serio	Bajo	Bajo	Moderado
Gonzalez-Martinez 2013 ¹³	Bajo	Serio	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado
Gonzalez-Martinez 2016 ⁸⁵	Bajo	Serio	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado
Gonzalez-Martinez 2014 ⁴⁸	Bajo	Serio	Bajo	Moderado	Bajo	Moderado
Gonzalez-Martinez 2014 ⁸⁶	Bajo	Serio	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado
Guénot 2001 ⁴⁰	Bajo	Serio	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado
Guénot 2004 ⁸⁸	Bajo	Serio	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado
Hirsch 1991 ⁹⁰	Bajo	Serio	Moderado	Moderado	Bajo	Moderado
McGonigal 2007 ⁹⁷	Bajo	Serio	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado
Munari 1989 ⁸	Bajo	Serio	Bajo	Bajo	Bajo	Serio
Munari 1994 ⁴²	Bajo	Serio	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado

Tabla 14. Calidad metodológica de los estudios incluidos. ACROBAT-NRSI

Estudio	Riesgo de sesgos					
	Control de las variables de confusión	Selección de participantes	Medidas de la intervención	Datos faltantes	Medida de los resultados	Descripción selectiva de los resultados
Munyon 2015 ⁹³	Bajo	Serio	Serio	Moderado	Bajo	Moderado
Nowell 2014[98]	Bajo	Serio	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado
Olivier 1983 ⁹⁵	Bajo	Bajo	Moderado	Serio	Bajo	Moderado
Pillay 1992 ⁹⁶	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado
Serletis 2014 ¹⁰	Bajo	Serio	Bajo	Serio	Bajo	Moderado
Smith 1990 ⁹⁷	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado
So 1989 ⁹⁸	Bajo	Serio	Moderado	Moderado	Bajo	Moderado
Taussig 2012 ¹⁰⁰	Bajo	Serio	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado
Taussig 2014 ¹⁸	Bajo	Serio	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado
Van Gompel 2010 ¹⁰³	Bajo	Serio	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado
van Veelen 1993 ¹⁰²	Bajo	Serio	Moderado	Serio	Bajo	Moderado

Los estudios incluidos presentan algunas limitaciones que pueden restar validez a algunos de sus resultados. En relación al riesgo de sesgo debido a variables de confusión, no se detectaron factores previos a la intervención que pudieran influir en que los participantes recibieran una u otra intervención de interés.

Con respecto a la selección de pacientes, en general, en los estudios incluidos el inicio de la intervención y el inicio del seguimiento no coincidieron en todos los participantes (en muchos casos por ser cohortes retrospectivas y en otros porque la selección de pacientes se realizó a lo largo de varios años) o no se aportó información suficiente sobre este aspecto.

Por otro lado, aunque la intervención está bien definida, es clara y explícita en algunos estudios, en otros, algunos aspectos de la intervención se determinaron a posteriori o no se describieron en detalle.

En general, los estudios incluidos informan de manera completa de las observaciones incluidas, sin embargo, en algunos estudios no se aporta información suficiente.

En cuanto a las medidas de resultado, en general es poco probable que estuvieran influenciadas por el conocimiento de la intervención recibida por los participantes del estudio dado su carácter objetivo.

Finalmente, aunque en los estudios incluidos no existe una clara evidencia (protocolo pre-registrado o plan de análisis estadístico) de que todos los resultados reportados correspondieron con los resultados esperados, no se detectó riesgo de información selectiva o inconsistencia de los análisis.

IV.1.2.3 Resultados de los estudios incluidos

En las tablas de evidencia del Anexo 6 se muestran los principales hallazgos clínicos de los estudios incluidos. En el Anexo 7 se muestran los resultados de la estimación de la magnitud del efecto global para las medidas de resultado que pudieron ser meta-analizadas.

A partir de los datos disponibles, no fue posible realizar análisis de subgrupos por el resultado RMI ni por la hipótesis de la localización de la zona epileptógena.

IV.1.2.3.1. Localización de la zona epileptógena

La Tabla 15 muestra las tasas de localización de la zona epileptógena mediante EEG obtenidas en los estudios seleccionados. Estas varían del 71,2% al 100%.

Tabla 15. Tasa de localización de la zona epileptógena			
Estudio	N	TL (%)	Prueba diagnóstica
Afif 2008 ⁵	30	100	EEEG
Aubert 2009 ⁸⁹	30	100	EEEG
Binnie 1994 ⁷⁶	33	75,8	EEEG + electrodos subdurales
Chassoux 2000 ⁷⁸	28	96,4	EEEG
Cossu 2005 ¹¹	211	96,7	EEEG
Cossu 2015 ¹⁷	89	85,4	EEEG

Tabla 15. Tasa de localización de la zona epileptógena			
Estudio	N	TL (%)	Prueba diagnóstica
De Almeida 2006 ⁹¹	224	96	EEEG
Gonzalez-Martinez 2013 ¹³	100	96	EEEG
Gonzalez-Martinez 2016 ⁸⁵	100	97	EEEG
Gonzalez-Martinez 2014 ⁴⁸	30	86,7	EEEG
Gonzalez-Martinez 2014 ⁸⁶	122	94,3	EEEG
Guénot 2001 ⁴⁰	100	87	EEEG
McGonigal 2007 ⁹⁷	100	96	EEEG
Munari 1994 ⁷	70	100	EEEG
Serletis 2014 ¹⁰	200	77	EEEG
Smith 1990 ⁹⁷	111	71,2	EEEG
Van Gompel 2010 ¹⁰³	41	75,6	EEEG
N: tamaño de la muestra; TL: tasa de localización			

En el 92% de los pacientes a los que se les realizó una EEEG se localizó la zona epileptógena (IC 95%: 0,96-1,00), con heterogeneidad significativa ($I^2= 88,96\%$, $p< 0,01$). Sin embargo, al excluir el estudio de Binnie *et al.* [76], en el que realizó una localización con electrodos subdurales y de EEEG conjuntamente, el resultado no varió sustancialmente (prevalencia agrupada= 93%; IC 95%: 0,88-0,97; $I^2= 89,10\%$, $p< 0,01$). Se realizó un análisis por diseño y tipo de estudios, sin embargo, la diferencia entre subgrupos no fue significativa, y sí lo fue la heterogeneidad dentro de cada subgrupo.

IV.1.2.3.2. Número de participantes sometidos a intervención

En los estudios incluidos que informaron sobre la decisión final relacionada con la intervención de la zona epileptógena, de un total de 1578 participantes a los que se les realizó el estudio con EEEG, 1135 fueron intervenidos, el 78,85% fue operado con cirugía de resección, el 16,83% conTCRF y el 4,32% con ambos procedimientos (Tabla 16).

Tabla 16. Participantes sometidos a intervención de la zona epileptógena		
Estudio, año	Intervenidos/EEEG (%)	Intervención
Afif 2008 ⁵	27/30 (90,0)	Resección
Aubert 2009 ⁷⁵	27/36 (75,0)	Resección

Binnie 1994 ⁷⁶	21/33 (63,6)	Resección
Catenoix 2008 ⁶	27/41 (65,8)	TCRF ± resección
Chassoux 2000 ⁷⁸	22/28 (78,6)	Resección
Cossu 2005 ¹¹	174/211 (82,5)	Resección
Cossu 2015 ¹⁷	89/89 (100)	TCRF ± resección
Desai 2011 ¹²	14/20 (70,0)	Resección
Gonzalez-Martinez 2013 ¹³	75/100 (75,0)	Resección
Gonzalez-Martinez 2014 ⁴⁸	18/30 (60,0)	Resección
Gonzalez-Martinez 2014 ⁸⁶	90/122 (73,8)	Resección
Guénot 2004 ⁸⁸	20/20 (100)	TCRF
Hirsch 1991 ⁹⁰	89/89 (100)	Resección
Munari 1994 ⁷	60/70 (85,7)	Resección
Olivier 1983 ⁹⁵	32/47 (68,1)	Resección
Pillay 1992 ⁹⁶	14/23 (60,9)	Resección
Serletis 2014 ¹⁰	90/200 (45,0)	Resección
Smith 1990 ⁹⁷	67/109 (61,5)	Resección
So 1989 ⁹⁸	48/57 (84,2)	Resección
Taussig 2012 ¹⁰⁰	25/26 (96,1)	Resección
Taussig 2014 ¹⁸	51/65 (78,5)	Resección
Van Gompel 2010 ¹⁰³	27/41 (65,8)	Resección
van Veelen 1993 ¹⁰²	14/70 (20,0)	Resección

IV.1.2.3.3. Resultado de la cirugía

En relación a los resultados clínicos tras la cirugía, la TCRF o la combinación de ambas intervenciones, cuando los autores utilizaron definiciones alternativas, siempre que fue posible se extrajo la aproximación más cercana a la clasificación Engel correspondiente (para más información ver Tabla 13).

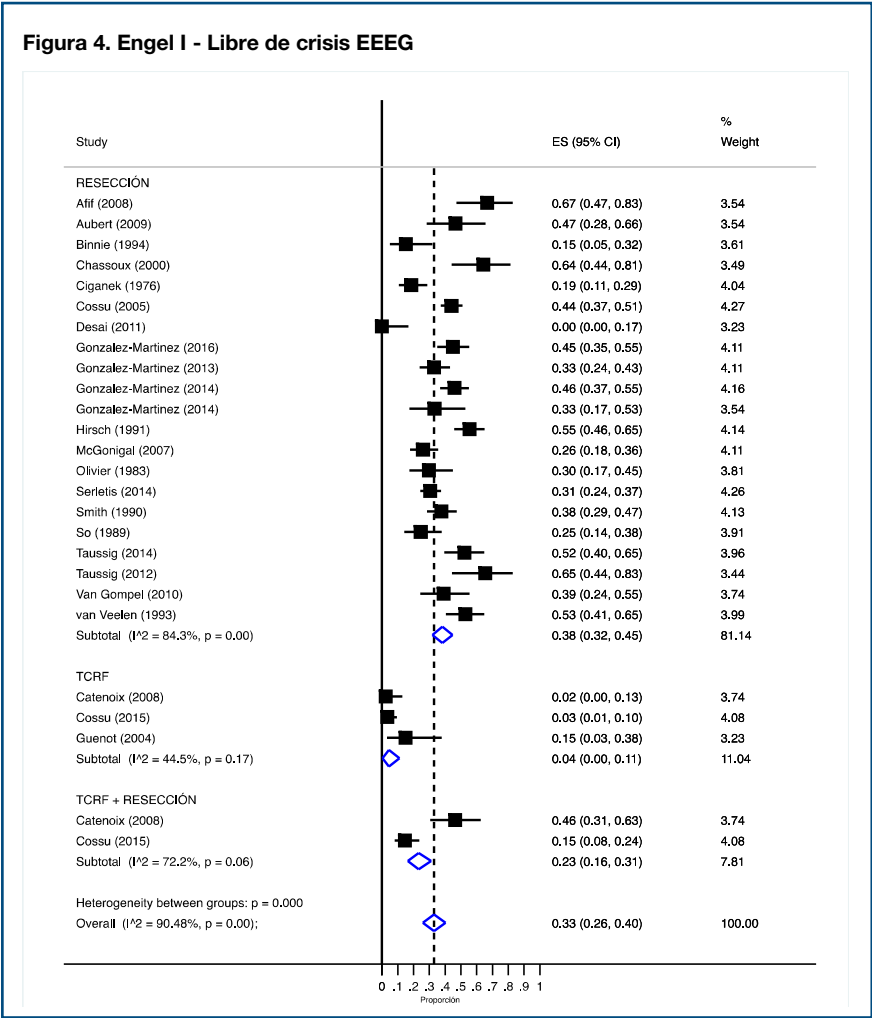
Desaparición de las crisis (Engel I)

Un total de 669 de los 1868 participantes a los que se les realizó un estudio con EEG quedaron libres de crisis incapacitantes tras la cirugía, lo que supone una prevalencia agrupada del 34% (IC 95%: 0,27-0,42) con heterogeneidad esperada por grupos de intervención (cirugía de resección, TCRF o ambas) (ver Figura 4). Un 38% de los pacientes a los que se les realizó un EEG con el fin de decidir si realizar cirugía de resección quedó libre de crisis incapacitantes, aunque en este grupo de

intervención la heterogeneidad resultó significativa (IC 95%: 0,32-0,45; $I^2 = 84,3\%$, $p < 0,01$), un 4% de los pacientes propuestos a TCRF (IC 95%: 0,00-0,11, sin heterogeneidad) y 23% de los pacientes propuestos a TCRF y posteriormente con cirugía de resección (IC 95%: 0,26-0,40).

Si se tienen en cuenta tan solo los pacientes que son intervenidos, un 47% de los pacientes quedaron libres de crisis (IC 95%: 0,37-0,58), nuevamente con heterogeneidad por grupos de intervención. El 54% de los pacientes intervenidos por cirugía de resección (IC 95%: 0,47-0,62), el 4% de los pacientes sometidos a TCRF (IC 95%: 0,00-0,11) y el 36% de aquellos que pasaron por TCRF y después cirugía quedaron libres de crisis incapacitantes.

Figura 4. Engel I - Libre de crisis EEG

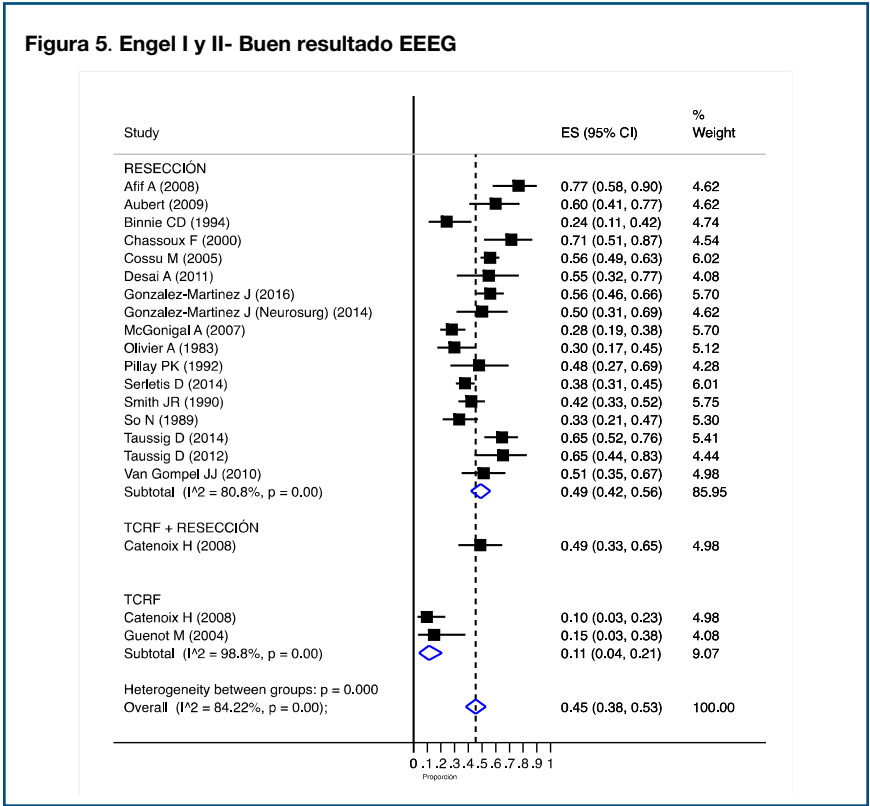


Se realizó un análisis por diseño y tipo de estudios, sin embargo, la diferencia entre subgrupos no fue significativa pero sí lo fue la heterogeneidad dentro de cada subgrupo.

Buen resultado de la cirugía (Engel I y II)

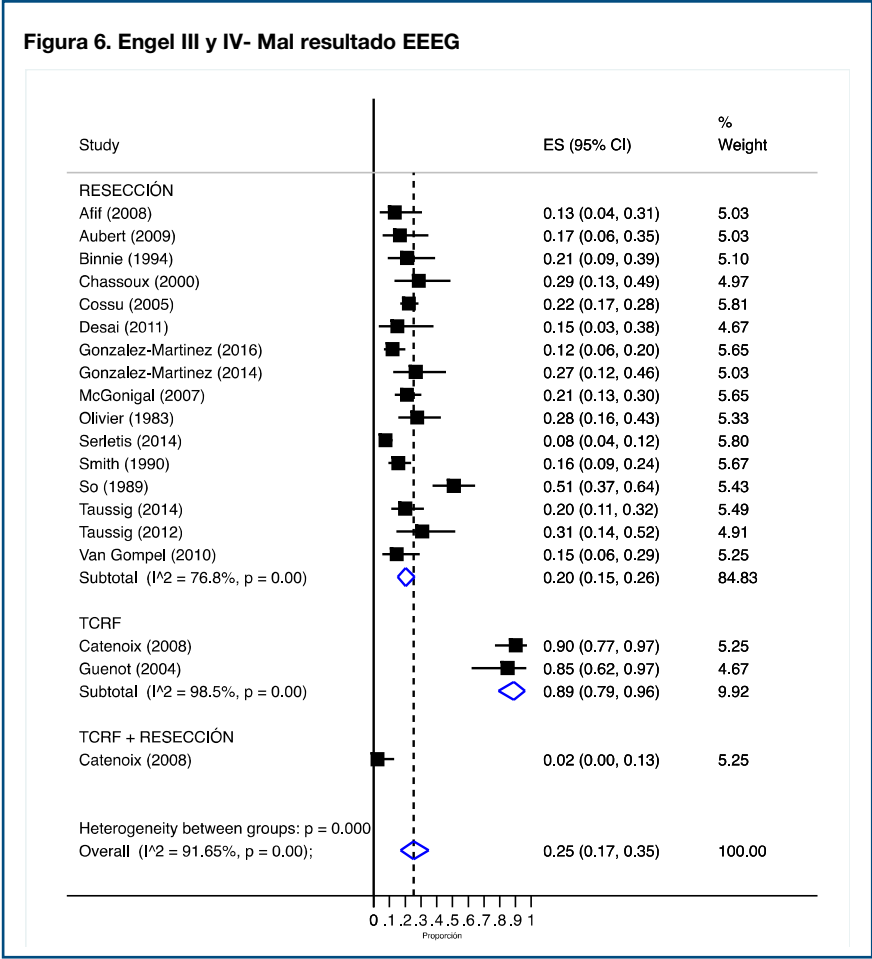
Un 45% de los pacientes a los que se les realizó un estudio con EEEG presentó una buena respuesta tras la intervención (IC 95%: 0,38-0,53), sin embargo, existe heterogeneidad entre grupos de intervención (cirugía de resección, TCRF o ambas). Un 49% de los pacientes a los que se les realizó un EEEG con el fin de decidir si realizar cirugía de resección (IC 95%: 0,42-0,56, $I^2 = 80,80\%$, $p < 0,01$) o cirugía de resección tras TCRF (IC 95%: 0,33-0,65) obtuvo un buen resultado, entendido como una reducción mínima del 90% de las crisis (ver Figura 5).

Si se tienen en cuenta tan solo los pacientes que son intervenidos, un 66% de los pacientes obtiene un buen resultado de la intervención (IC 95%: 0,55-0,75), nuevamente con heterogeneidad por grupos de intervención. Este resultado se da en el 70% de los pacientes intervenidos por cirugía de resección (IC 95%: 0,63-0,77; $I^2 = 71,50\%$, $p < 0,01$) y en el 11% de los pacientes sometidos a TCRF (IC 95%: 0,04-0,21; $I^2 = 98,20\%$, $p < 0,01$).



Mal resultado de la cirugía (Engel III y IV)

Un 25% de los pacientes a los que se les realizó un estudio con EEGG presentó una mala respuesta tras la intervención (IC 95%: 0,17-0,35), sin embargo, existe heterogeneidad entre grupos de intervención. Un 20% de los pacientes a los que se les realizó EEGG con el fin de decidir si realizar cirugía de resección (IC 95%: 0,15-0,26; $I^2 = 84,3\%$, $p < 0,01$) y un 89% de los pacientes propuestos a TCRF y posteriormente con cirugía de resección (IC 95%: 0,79-0,96, $I^2 = 98,50\%$, $p < 0,01$) presentó una reducción de las crisis inferior al 90%; aunque en estos grupos de intervención la heterogeneidad resultó significativa (ver Figura 6).



Si se tienen en cuenta tan solo los pacientes que son intervenidos, un 34% de los pacientes obtiene un mal resultado de la intervención (IC 95%: 0,55-0,75), nuevamente con heterogeneidad por grupos de intervención. Este resultado se da en el 29% de los pacientes intervenidos por cirugía de resección (IC 95%: 0,23-0,35; $I^2= 68,00\%$, $p< 0,01$), el 89% de los pacientes sometidos a TCRF (IC 95%: 0,79-0,96; $I^2= 97,90\%$, $p< 0,01$) y tan solo el 5% que son sometidos a ambas intervenciones (IC 95%: 0,00-0,24).

Se realizó un análisis por diseño y tipo de estudios, sin embargo, la diferencia entre subgrupos no fue significativa pero sí lo fue la heterogeneidad dentro de cada subgrupo.

IV.1.2.3.4 Seguridad

Entre los estudios seleccionados, las complicaciones se informaron de de diversas maneras, por lo que se ha intentado informar de los resultados lo más específicamente posible. Por ejemplo, si un artículo informó de la presencia de "hemorragia", la complicación fue codificada simplemente como "hemorragia "; Sin embargo, informó de la presencia de una hemorragia intracerebral, se codificó como un "hemorragia" y "hemorragia intracerebral"

Hemorragias

Las hemorragias (hemorragia intracerebral, hematoma subdural o hematoma epidural) fueron las complicaciones informadas más frecuentes.

Dieciseis estudios informaron de la presencia o ausencia de hemorragias en su muestra. En total, se produjeron 42 hemorragias (prevalencia agrupada del 2%; IC 95%: 0,01-0,02; $I^2= 3,70\%$, $p= 0,411$). El tipo más común de hemorragia fue intracerebral (prevalencia agrupada del 1%; IC 95%: 0,00-0,01; $I^2= 0,00\%$, $p= 0,659$). Tres de estas hemorragias llevaron a los pacientes a la muerte [36,40,41]. Diez estudios informaron de un total de once pacientes que presentaron hemorragias subdurales (prevalencia agrupada del 1%; IC 95%: 0,00-0,01; $I^2= 0,00\%$, $p= 0,456$). Se informó tan solo de 3 hemorragias epidurales [41,42,91] (prevalencia agrupada del %; IC 95%: 0,00-0,01; $I^2= 0,00\%$, $p= 0,655$), 1 de las cuales tuvo que ser intervenida quirúrgicamente sin secuelas [42].

Un estudio informó de 10 casos de sangrado intracerebral menor, diferentes de los hematomas epidurales y las hemorragias intracerebrales, por lo que no se incluyó en las categorías previas. Nueve de estos sangrados menores estuvieron relacionados con la implantación y 1 con la eliminación de los electrodos [41].

Infecciones

Las infecciones fueron las segundas complicaciones más frecuentes. Entre ellas, las infecciones superficiales y los abscesos cerebrales fueron las más comunes.

En total se presentaron 19 infecciones (prevalencia agrupada del 1%; IC 95%: 0,00-0,01; $I^2 = 25,09\%$, $p = 0,21$). Se informó de 9 abscesos cerebrales (prevalencia agrupada del 1%; IC 95%: 0,00-0,02; $I^2 = 0,00\%$, $p = 0,832$) [82,95,97,104], 3 de los cuales requirieron evacuación quirúrgica y otros 3 tratamiento con antibióticos, 9 infecciones superficiales (prevalencia agrupada del 1%; IC 95%: 0,00-0,02; $I^2 = 0,00\%$, $p = 0,890$) [36,40,97,101,104,106] y, por último, un caso de meningitis [82]

Complicaciones relacionadas con los electrodos EEG

Dos estudios [86,94] indicaron que hubo mala posición en 44 electrodos de los 1773 implantados, 12 de ellos con una nueva técnica de implantación (prevalencia agrupada del 2%; IC 95%: 0,02-0,03; $I^2 = 0,00\%$). Tres estudios [82,83,104] informaron de un total de 8 pacientes en los que hubo una eliminación accidental de un electrodo en una muestra de 407 pacientes (prevalencia agrupada del 1%; IC 95%: 0,00-0,03; $I^2 = 0,00\%$, $p = 0,553$). Por último, 4 estudios informaron de la rotura de 5 electrodos (prevalencia agrupada del 0%; IC 95%: 0,00-0,01; $I^2 = 21,90\%$, $p = 0,553$) [40,41,80,104].

Complicaciones neurológicas

Diez estudios informan de la ocurrencia o no ocurrencia de complicaciones neurológicas permanentes (debilidad motora o cambios sensoriales) [41,80–83,88,91,94,97,100]. En total, 20 pacientes presentaron déficits neurológicos permanentes (prevalencia agrupada del 1%; IC 95%: 0,00-0,03; $I^2 = 59,90\%$, $p = 0,008$).

Diecisiete pacientes presentaron complicaciones neurológicas transitorias (debilidad o cambio sensoriales) (prevalencia agrupada del 1%; IC 95%: 0,00-0,02; $I^2 = 49,30\%$, $p = 0,023$) [36,77,80–83,88,91,93–95,97,98]. Tres estudios informaron de 15 pacientes que entraron al estado epiléptico tras la inserción de los electrodos de EEG (prevalencia agrupada del 1%; IC 95%: 0,00-0,04; $I^2 = 39,00\%$, $p = 0,189$). En un cuarto estudio 11 pacientes entraron en status epiléptico durante la TCRF [81].

Otras complicaciones

Los estudios informaron otras complicaciones que no se incluyeron dentro del análisis, entre las que cabe destacar la presencia de 1 edema

cerebral [41,81,104], 6 episodios de dolor [81,88,97], 14 episodios de psicosis postictales durante la grabación [81,82,104], 3 trombosis surales [92], 1 trombosis venosa profunda [36], 3 embolia pulmonar [92], 1 infección del tracto urinario [36], 1 reacción alérgica [82], 1 hidrocefalia [80] y 1 insuficiencia renal leve [80], entre otras.

Total complicaciones

En general, nuestro análisis identificó 24 artículos que informaron 150 complicaciones quirúrgicas relacionadas con la inserción y la monitorización de la EEG, y la intervención posterior (prevalencia agrupada de 1,3%, IC 95% 0,9-1,7%).

IV.1.1.3.5 Mortalidad

Se registraron un total de seis muertes entre los 2959 participantes que se realizaron una EEG para la localización de la zona epileptógena, sin heterogeneidad estadística entre los estudios ($I^2 = 0\%$; $p < 0,996$).

Las muertes fueron en tres de los casos por hematoma cerebral [36,40,41], uno unido a un cuadro de hiponatremia severa [41] y otro en un paciente que estaba bajo tratamiento anticoagulante debido a trombosis venosa de las extremidades superiores [40], y en un caso por una posible aspiración durante una crisis [106]. Las dos muertes restantes no presentaron causa directa atribuible [74,98].

IV.1.3 Coste-efectividad

La búsqueda en bases de datos electrónicas no identificó ningún estudio que cumpliera con los criterios de inclusión especificados anteriormente.

IV.2. Análisis económico

IV.2.1. Resultados del caso base

Los resultados del análisis coste-efectividad para el caso base con una tasa de descuento del 3%, y tomando como valores de efectividad el resultante del metanálisis de los principales estudios (véase el apartado IV.1.2.3) se presenta en la Tabla 17.

En Tabla 17 se presentan los resultados del caso base. Según estos resultados, la EEG es una alternativa más efectiva pero también más costosa que la no intervención en España.

La efectividad, expresada tanto en AVG como en AVAC, favorece a la EEG. Por su parte, el coste directo sanitario total es mayor en la alternativa de la EEG que en la alternativa de no intervención. La RCEI es el indicador que permite conocer la “rentabilidad” en términos de costes por ganancias en salud y optar entre una alternativa y otra. La RCEI indica el coste adicional de cada año de vida o AVAC adicional conseguido con la EEG en comparación con la no intervención. De acuerdo al RCEI mostrado en la Tabla 17, las ganancias en salud parecen suficientes para compensar el coste incremental que supone su introducción si consideramos un umbral coste-efectividad de 20.000-25.000 € por AVAC, umbral aceptado en la literatura en España [108].

El coste-efectividad de una alternativa dependerá de la disposición a pagar del pagador o financiador por un AVAC (o por un año de vida) adicional ganado con la intervención objeto de estudio. En general, para una disposición a pagar de 20.000-25.000 € por AVAC [108], el diagnóstico con EEG sería una alternativa aceptable o coste-efectiva en comparación con la no intervención en España desde el punto de vista del SNS.

Tabla 17. Resultados del caso base (descuento de 3%)			
	Coste (€ 2016)	AV	AVAC
EEEG	197.497,58	42,72	37,21
No intervención	114.362,91	40,07	28,15
Diferencia (EEEG – no intervención)	83.134,67	2,65	9,07
RCEI (EEEG vs. no intervención)	-	31.354 €/AVG	9.170 €/AVAC
AV: Años de vida; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; AVG: Años de vida ganados; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental (RCEI = ΔCostes / ΔEfectividad).			

IV.2.2. Resultados del análisis de sensibilidad

IV.2.2.1. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

En el análisis de sensibilidad determinístico cabe destacar que los parámetros variados tienen poco efecto sobre el resultado del análisis, es decir, las variaciones en los parámetros ofrecen RCEI significativamente inferiores a 20.000-25.000 €/AVAC [108], y bastantes

cercanos al caso base. Los resultados del análisis de sensibilidad determinístico se muestran la Tabla 18.

Tabla 18. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico			
Parámetro	Caso base	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC)
CASO BASE:			9.170
Generales			
Descuento	3%	0%	12.760
Descuento	3%	5%	8.025
Edad	27	33	9.921
Edad	27	21	8.682
Costes (€)			
Complicaciones transitorias	1303	1042	9.170
Complicaciones transitorias	1303	1564	9.171
Complicaciones permanentes	2010	1608	9.169
Complicaciones permanentes	2010	2412	9.172
Cirugía básica	10000	8000	8.123
Cirugía básica	10000	12000	10.218
Electrodos	3000	2400	8.902
Electrodos	3000	3600	9.439
Semana de monitorización	10000	8000	7.230
Semana de monitorización	10000	12000	11.111
Desutilidades			
No intervención			
Presencia de crisis	0,21	0,02	9.666

Tabla 18. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico			
Parámetro	Caso base	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC)
Presencia de crisis	0,21	0,62	8.257
EEEG			
<i>Intervenido quirúrgicamente con complicaciones transitorias</i>			
Presencia de crisis	0,22	0,03	9.069
Presencia de crisis	0,22	0,62	9.390
<i>Intervenido quirúrgicamente con complicaciones permanentes</i>			
Libre de crisis	0,2	0,01	9.149
Libre de crisis	0,2	0,65	9.221
Presencia de crisis	0,31	0,04	9.143
Presencia de crisis	0,31	0,83	9.223
Incrementos de tasa de mortalidad			
Presencia de crisis sin intervención	5,64	3,49	9.815
Presencia de crisis sin intervención	5,64	9,12	8.764
Presencia de crisis con cirugía	5,42	3,97	8.850
Presencia de crisis con cirugía	5,42	7,77	9.589

Como parámetros generales, además de la tasa de descuento de modificó la edad del paciente. La modificación de ambos parámetros por separado cambió ligeramente los resultados pero sin afectar a la conclusión del caso base.

Como se menciona en la metodología, se modificaron aquellos costes con mayor incertidumbre debido a su fuente de información. Los costes de mayor envergadura, los relacionados con la EEG y la cirugía,

como la cirugía básica, los electrodos y el tiempo de monitorización, varían ligeramente el RCEI pero siempre muy por debajo del umbral de los 20.000-25.000 €/AVAC [108]. Por su parte, la modificación de los costes de las complicaciones en cirugía no modifica apenas el RCEI del caso base.

Se variaron también aquellas desutilidades con un intervalo de confianza de gran amplitud y por lo tanto con mayor incertidumbre, para conocer su impacto sobre el RCEI del caso base. Su modificación varió levemente el RCEI del caso base pero sin influir en ningún momento sobre la coste-efectividad de la nueva tecnología.

Por la misma razón que las desutilidades, también se variaron las tasas incrementales de mortalidad obteniendo un resultado similar sin impacto sobre la conclusión de la nueva tecnología.

IV.2.2.2. Análisis de sensibilidad por escenarios

Además de realizar análisis de sensibilidad determinístico de una sola vía, se han examinado diferentes escenarios plausibles para observar si el RCEI del caso base es sensible a los cambios propuestos. Consecuentemente, se han planteado tres escenarios que suponen un aumento del RCEI del caso base de la nueva tecnología frente a la no intervención. El escenario 1 supone los costes superiores del intervalo de aquellos costes con mayor incertidumbre debido a su fuente de información. El escenario 2 supone las desutilidades inferiores del intervalo de confianza de aquellas con mayor incertidumbre. Por su parte, el escenario 3 supone las tasas incrementales de mortalidad inferiores del intervalo de confianza de aquellas con mayor incertidumbre.

El análisis de sensibilidad que propone el escenario 1 (Tabla 19) supone un aumento del RCEI en un 26%. Esta diferencia entre los dos RCEI resultantes se debe a que los costes incrementales aumentan y el número de AVAC incrementales permanece estable. Esto sucede porque los costes de la nueva tecnología son superiores al caso base. En cualquier caso, el RCEI es considerablemente inferior al 20.000-25.000 €/AVAC [108].

El análisis de sensibilidad que propone el escenario 2 (Tabla 20) supone un aumento del RCEI en un 4%, con RCEI casi idénticos. Esta pequeña diferencia entre los dos RCEI resultantes se debe a que los costes incrementales se mantienen estables mientras que el número de AVAC incrementales se reduce. Esto sucede porque unas desutilidades menores para los estados de salud con presencia de crisis, y una

desutilidades mayores en estados de salud libre de crisis, provoca que las mejoras potenciales de la nueva tecnología tengan menos impacto sobre las ganancias en salud. En cualquier caso, el RCEI es notablemente inferior al 20.000-25.000 €/AVAC [108].

El análisis de sensibilidad que propone el escenario 3 (Tabla 21) supone un aumento del RCEI en un 12%, una diferencia poco significativa. Esta diferencia entre los dos RCEI resultantes se debe a que tanto los costes como los AVAC incrementales aumentan, haciéndolo los costes en mayor medida. Esto sucede porque un menor incremento de la tasa de mortalidad incremental para los pacientes con presencia de crisis no intervenidos supone una mayor supervivencia. Esta mayor supervivencia implica un mayor impacto de las mejoras potenciales de la tecnología, pero a la misma vez mayores costes asociados al sobrevivir más pacientes. Por su parte, un mayor incremento de la tasa de mortalidad incremental para los pacientes con presencia de crisis que usan la nueva tecnología supone una menor supervivencia. Esta menor supervivencia implica un menor impacto de las mejoras potenciales de la nueva tecnología, a la vez que menores costes asociados al sobrevivir menos pacientes. En este caso, al combinarse los dos efectos, el aumento de los costes es más que proporcional al aumento de los AVAC, por ello un RCEI ligeramente superior. También en este escenario el RCEI es considerablemente inferior al 20.000-25.000 €/AVAC [108].

Tabla 19. Resultados del análisis de sensibilidad del escenario 1			
Parámetro	Caso base (€)	Nuevo valor (€)	RCEI (€/AVAC)
CASO BASE			9.170
Complicaciones transitorias	1.303	1564	
Complicaciones permanentes	2.010	2412	
Cirugía básica	10.000	12.000	
Electrodos	3.000	3.600	
Semana de monitorización	10.000	12.000	
ESCENARIO 1:			12.429

Tabla 20. Resultados del análisis de sensibilidad del escenario 2

Parámetro	Caso base	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC)
CASO BASE			9.170
Desutilidades			
<i>No intervención</i>			
Presencia de crisis	0,21	0,02	
<i>EEEG</i>			
<i>Intervención quirúrgica con complicaciones transitorias</i>			
Presencia de crisis	0,22	0,03	
<i>Intervención quirúrgica con complicaciones permanentes</i>			
Libre de crisis	0,2	0,65	
Presencia de crisis	0,31	0,04	
ESCENARIO 2			9.578

Tabla 21. Resultados del análisis de sensibilidad del escenario 3

Parámetro	Caso base	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC)
CASO BASE			9.170
Tasas incrementales de mortalidad			
Presencia de crisis sin intervención	5,64	3,49	
Presencia de crisis con intervención	5,42	7,77	
ESCENARIO 3			10.422

IV.2.2.3. Análisis de sensibilidad probabilístico

Las Tabla 22 y la Figura 7 muestran los resultados de las simulaciones de Monte Carlo con 10.000 iteraciones realizadas para el análisis de sensibilidad probabilístico.

Los promedios de las diferencias de costes y efectividades simulados en el análisis probabilístico se aproximan a los estimados en el caso base. Según los resultados del análisis probabilístico, el RCEI de EEEG frente a la no intervención se estima en 12.754 €/AVAC desde la perspectiva del SNS.

El plano de coste-efectividad (Figura 7) representa la nube de puntos de las simulaciones de las RCEI entre el EEEG y la no intervención expresadas en términos de coste incremental por AVAC ganado. La gran mayoría de los puntos estimados se sitúan en el cuadrante superior derecho indicando un coste y una efectividad superiores del EEEG en relación con la no intervención. No obstante, no se debe ignorar. En estas figuras también se ha representado la recta para la disponibilidad a pagar de 20.000-25.000 € por AVAC [108].

En la figura 8 se muestra las curvas de aceptabilidad para EEEG y no intervención. La probabilidad de que la EEEG sea coste-efectiva tomando una disponibilidad a pagar igual a 20.000 € por AVAC es del 80%, y del 90% si tomamos 25.000 € por AVAC.

Por tanto, desde la perspectiva del SNS y para una disponibilidad a pagar como umbral de decisión en España (20.000-25.000 €/AVAC) [108], el EEEG en pacientes con epilepsia refractaria programados para cirugía es coste-efectivo frente a la no intervención.

Tabla 22. Resultados del análisis probabilístico (descuento de 3%). EEEG vs. no intervención			
	Media	Límite inferior IC 95%	Límite superior IC 95%
Δ Coste (€ 2016)	114.961	-274.766	272.455
Δ AV	2,23	-1,59	6,77
RCEI (€/AV)	51.549	Dominante	Dominada
Δ AVAC	9,01	2,84	16,68
RCEI (€/AVAC)	12.754	Dominante	95.913
AV: Años de vida; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; IC: Intervalo de confianza; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental (RCEI = ΔCostes / ΔEfectividad).			

Figura 7. Plano coste-efectividad

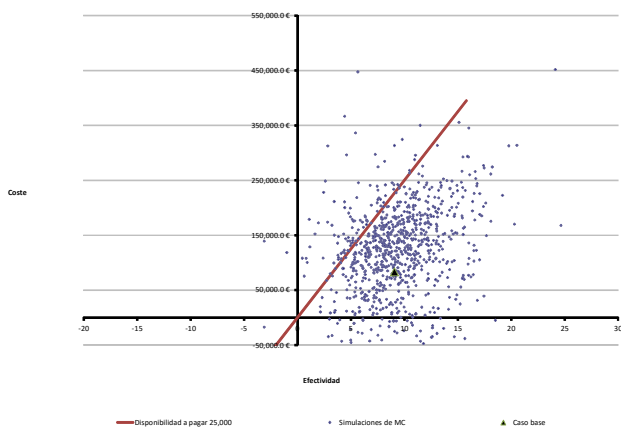
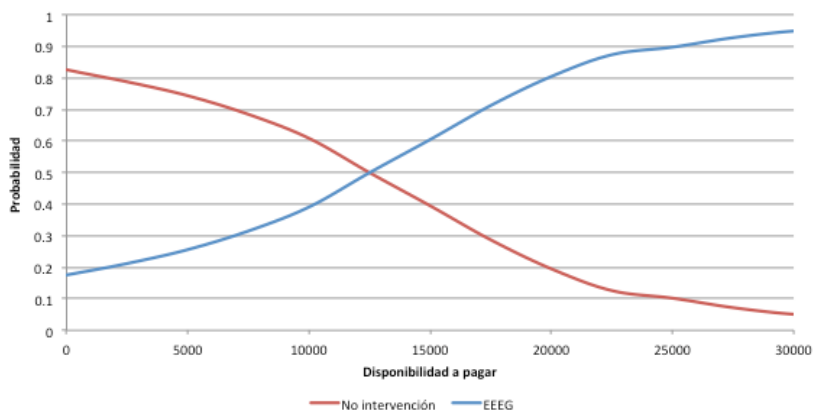


Figura 8. Curva de aceptabilidad



IV.3. Análisis de impacto presupuestario

Los resultados del análisis del impacto presupuestario para los primeros 6 años de la implantación de la EEG en pacientes con epilepsia refractaria programados para cirugía en España, se exponen detallados en la Tabla 23. Se muestran los costes aplicando la EEG, el coste

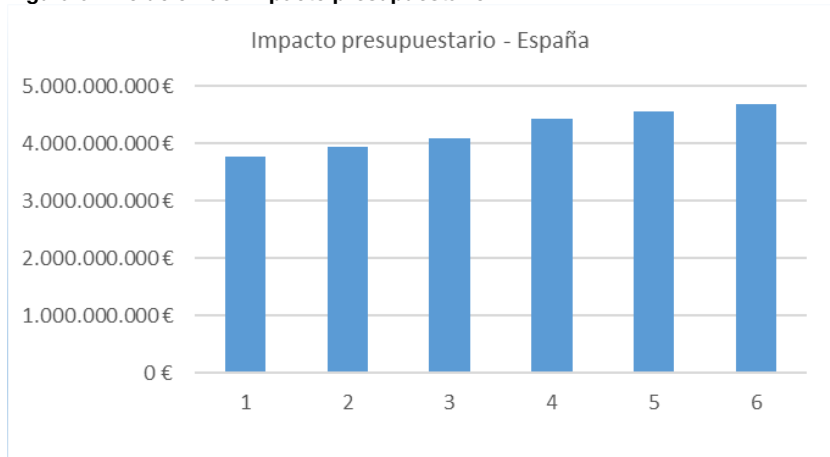
asociado a la no intervención y el coste incremental, por persona y para una población equivalente a los pacientes con epilepsia refractaria programados para cirugía en España. Los costes se calcularon de forma acumulativa, de manera que mientras que el coste en el año 1 tiene en cuenta los costes de la cohorte de nuevos pacientes con epilepsia refractaria programados para cirugía, los costes en el año 2 incluyen, además de los costes relativos a esta cohorte del primer año a quienes se le han aplicado la tecnología, el coste de una nueva cohorte de nuevos pacientes con epilepsia refractaria programados para cirugía en ese año, y así sucesivamente para cada año.

Tabla 23. Impacto presupuestario del uso de EEG en España						
	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5	Año 6
Resultados por paciente						
Coste incremental (€)	47.222	49.309	51.179	55.418	57.037	58.608
Resultados para la población española						
Impacto presupuestario (€)	3.777.772.108	3.944.789.643	4.094.349.618	4.433.474.000	4.562.993.056	4.688.655.082

Se observa que el coste incremental por cada paciente que se somete a la EEG en el primer año se estima en 47.222 €, que equivale a 3.777.772.108 € para el conjunto de pacientes con epilepsia refractaria programados para cirugía en España. Este coste aumenta a medida que se amplía el horizonte temporal. Este aumento año tras año se debe a la tasa de penetración plena (100%) de la nueva tecnología y a la tasa de incidencia de la epilepsia refractaria.

La figura 9 muestra gráficamente la evolución del impacto presupuestario a lo largo de 6 años para el total de pacientes con epilepsia refractaria programados para cirugía en España.

Figura 9. Evolución del impacto presupuestario



IV.4. Aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes

En torno a un 25% de los pacientes con epilepsia no responde adecuadamente a los fármacos. Este grupo de pacientes con epilepsia farmacorresistente son los que más carga de la enfermedad soportan pues ésta suele estar acompañada de comorbilidad, problemas psicosociales, estigmatización, calidad de vida reducida, aumento de riesgo de mortalidad y menor esperanza de vida [109].

La Comisión de la Liga Internacional contra la Epilepsia define la epilepsia resistente a fármacos como aquella en la cual se ha producido el fracaso a dos estudios de FAE, en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis [22].

La Sociedad Española de Neurología considera aconsejable que los pacientes con una epilepsia farmacorresistente sean evaluados en una unidad o centro especializado en la enfermedad, para excluir pseudofarmacorresistencia ya que las crisis pueden tener como origen otras patologías o el diagnóstico/tratamiento del tipo de epilepsia puede no haber sido el adecuado.

Una vez confirmada la epilepsia farmacorresistente es necesario valorar las mejores opciones terapéuticas en el paciente. Es frecuente que en los pacientes con epilepsia farmacorresistente se tenga que

recurrir a la terapia combinada de varios FAE. La Sociedad Española de Neurología recomienda aplicar la politerapia racional buscando combinaciones de fármacos que maximicen la eficacia y minimicen los efectos secundarios [22]. Sin embargo, la remisión prolongada de la epilepsia refractaria a través de cambios de medicación no es común. Según diferentes estudios sólo es alcanzada entre un 8 y un 28% de los casos [110].

La cirugía y la dieta cetógena aparecen entonces como alternativas a valorar para el tratamiento. La Guía de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología establece dos criterios para proponer la cirugía a un paciente de epilepsia [22]:

El paciente ha de padecer una epilepsia resistente a los fármacos:

Presencia de crisis que interfieren en la vida diaria del paciente. Se ha de valorar también la interferencia producida por los efectos secundarios derivados de los FAE.

Las crisis persisten tras la utilización adecuada de al menos dos FAE, en monoterapia o en combinación.

Evolución durante un periodo de tiempo razonable, probablemente de al menos dos años. En el caso de epilepsia que pueda amenazar la vida y en el de niños, el periodo puede ser menor de dos años.

Epilepsia tratable quirúrgicamente:

El paciente presenta uno de los “síndromes remediables quirúrgicamente” (definidos por historia natural conocida, evaluación prequirúrgica no invasiva, habitualmente mal control farmacológico y buenos resultados con cirugía), en cuyo caso se puede plantear una cirugía más precoz.

La evaluación prequirúrgica muestra que la cirugía puede mejorar la epilepsia del paciente con secuelas aceptables, teniendo en cuenta la situación basal y la gravedad de las crisis epilépticas”.

La EEEG y la posterior cirugía implican, al ser técnicas invasivas, importantes riesgos que ya han sido mencionados en la sección de seguridad de este informe. Las complicaciones de la EEEG y de la cirugía posterior pueden tener impactos importantes en la calidad de vida de los pacientes, especialmente si son secuelas motoras o sensoriales permanentes como problemas en el habla, en la lecto-escritura o hemiplejias [46]. Sin embargo, como se señalaba anteriormente, los riesgos de padecer epilepsia farmacoresistente no controlada son también muy importantes. Sin embargo, entre los beneficios esperados se encuentra liberarse de las crisis epilépticas y sus consecuencias [41]. Además, para la localización de la zona epileptógena, la EEEG es una técnica con mayores beneficios que los

electrodos subdurales [111]. La EEEG no requiere craneotomía y puede acceder a estructuras profundas del cerebro inaccesibles con los electrodos subdurales [46]. Además, conlleva menor dolor para el paciente y menor tiempo de recuperación [48].

Por ello, la EEEG puede generar altas expectativas en los pacientes por lo que es necesario dar información precisa sobre la técnica y los posibles resultados. El balance riesgos-beneficios debe ser explicado cuidadosamente a los pacientes para favorecer la toma de decisiones informadas sobre la intervención [109].

La información para pacientes o sus cuidadores puede incluir los siguientes aspectos [112]:

- A quién está dirigida la técnica y a quién no está dirigida
- Cuáles son los riesgos y posibles beneficios de la técnica
- Cómo se realiza el procedimiento y cuál es el tiempo de colocación de los electrodos
- Cómo se realiza la monitorización y qué tiempos de estancia hospitalaria puede requerir
- Cómo se realiza el procedimiento de retirada de los electrodos
- Cuáles son los posibles resultados de la EEEG y de la cirugía posterior

La EEEG requiere estancias hospitalarias de entre 2 y 29 días según los estudios analizados en este informe. Las estancias largas pueden suponer impactos económicos, educativos y laborales en los pacientes y sus cuidadores, lo que puede tener impacto a nivel de la equidad (puesto que será más fácil y menos costoso en términos relativos la hospitalización para quienes tengan más recursos) y género (puesto que la gran mayoría de las cuidadoras son mujeres).

La introducción de esta técnica se integra en el circuito de atención a los pacientes con epilepsia farmacorresistente por lo que no requiere cambios organizativos. Es necesario un equipo multidisciplinar de una unidad de cirugía de epilepsia para que realice la evaluación de los pacientes [22].

La aplicación de la EEEG requiere cierto aprendizaje. Existen cursos internacionales que permiten formarse para la aplicación de esta técnica.

El flujo de trabajo puede organizarse al menos de dos maneras. La intervención puede ser en uno o dos pasos siendo esta última la técnica tradicional desarrollada por Talairach y Bancaud [41].

La efectividad de la técnica puede estar relacionada con los materiales y maquinaria utilizada por lo que puede tener relevancia ética la elección entre las distintas opciones de mercado.

En el Anexo 4 se muestran las respuestas a las preguntas del listado de verificación para los posibles aspectos éticos, organizativos, sociales y legales que deban tenerse en cuenta en el uso de la EEEG en la detección más precisa de la zona epileptógena en pacientes con epilepsia refractaria con indicación de cirugía de la epilepsia.

V. Discusión

Este informe de ETS pretende responder a una pregunta de investigación que aborda el análisis de las pruebas científicas disponibles sobre la efectividad, seguridad y coste-efectividad del uso de la EEG para la localización efectiva de la zona epileptógena en personas con epilepsia refractaria consideradas para cirugía. Hoy en día, la cirugía de la epilepsia se utiliza ampliamente para el manejo de los pacientes con epilepsia refractaria tanto pediátricos como adultos.

V.1. Efectividad y seguridad clínica

Esta evaluación se basa en los datos clínicos derivados de 33 estudios de cohortes con un total de 2959 participantes que fueron evaluados en general con moderado riesgo de sesgo. Sus resultados indican que los pacientes a los que se les realizó una EEG se localizó la zona epileptógena en el 92% (IC 95%: 0,96-1,00). Es decir, en una pequeña proporción de pacientes, a pesar de la EEG, no es posible la localización de la zona epileptógena. De un total de 1578 participantes a los que se les realizó el estudio con EEG, 1135 fueron finalmente intervenidos (71,0%).

En cuanto a la variable resultado de la cirugía, un 34% (IC 95%: 0,27-0,42) de los pacientes a los que se les realizó el estudio con EEG quedaron libres de crisis incapacitantes tras la cirugía. Si se tienen en cuenta solo a los pacientes que fueron finalmente operados, un 47% de los pacientes quedaron libres de crisis (IC 95%: 0,37-0,58). Un 45% (IC 95%: 0,38-0,53) de los pacientes a los que se les realizó el estudio con EEG y el 66% (IC 95%: 0,55-0,75) entre los finalmente operados obtuvo lo que se considera un buen resultado de la cirugía (Engel I y II). Una mala respuesta tras la cirugía (Engel III y IV) se obtuvo en el 25% (IC 95%: 0,17-0,35) de los pacientes a los que se les realizó el estudio con EEG y en el 34% (IC 95%: 0,55-0,75) si se tienen en cuenta tan solo a los pacientes operados.

Si se tienen en cuenta tan solo los pacientes que son intervenidos, un 47% de ellos quedaron libres de crisis (IC 95%: 0,37-0,58), nuevamente con heterogeneidad por grupos de intervención. El 54% de los pacientes intervenidos por cirugía de resección (IC 95%: 0,47-0,62), el 4% de los pacientes sometidos a TCRF (IC 95%: 0,00-0,11) y el 36% de aquellos que pasaron por TCRF y después cirugía quedaron libres de crisis incapacitantes.

Los datos de nuestro análisis obtenidos para la TCRF se sitúan por debajo de los obtenidos en estudios anteriores, con un 4% de los pacientes propuestos a TCRF sin una cirugía posterior (IC 95%: 0,00-0,11), frente al 18% obtenido previamente [17]. No obstante, aún se desconoce cómo diferencias procedimentales de la técnica (incluyendo, por ejemplo, la intensidad, el tiempo de exposición, el número de sitios de coagulación y las diferencias en sustratos coagulados) afecta a nivel anatómico [17].

En general, nuestro análisis obtuvo una prevalencia agrupada de complicaciones totales relacionadas con la EEG y la intervención posterior del 1,3% (IC 95% 0,9-1,7%). Las hemorragias (hemorragia intracerebral, hematoma subdural o hematoma epidural) fueron las complicaciones más frecuentes seguidas de las infecciones, entre ellas, las más comunes fueron las infecciones superficiales y los abscesos cerebrales. Las hemorragias se presentaron en el 2% de los pacientes (IC 95%: 0,01-0,02; $I^2 = 3,70\%$, $p = 0,411$), la más común de ellas fue la intracerebral (prevalencia agrupada del 1%; IC 95%: 0,00-0,01; $I^2 = 0,00\%$, $p = 0,659$). Las infecciones totales obtienen una prevalencia agrupada del 1% (IC 95%: 0,00-0,01; $I^2 = 25,09\%$, $p = 0,21$), la misma que las infecciones superficiales (IC 95%: 0,00-0,02; $I^2 = 0,00\%$, $p = 0,890$) y los abscesos cerebrales (IC 95%: 0,00-0,02; $I^2 = 0,00\%$, $p = 0,832$). Un 1% (IC 95%: 0,00-0,03; $I^2 = 59,90\%$, $p = 0,008$) de los pacientes presentaron déficits neurológicos permanentes tras la cirugía (debilidad motora o cambios sensoriales) y otro 1% (IC 95%: 0,00-0,02; $I^2 = 49,30\%$, $p = 0,023$) presentaron complicaciones neurológicas transitorias (debilidad o cambio sensoriales). Como complicaciones específicas de la EEG, se obtuvo una prevalencia agrupada del 2% para la mala posición de los electrodos (IC 95%: 0,02-0,03; $I^2 = 0,00\%$), del 1% para la eliminación accidental de los electrodos (IC 95%: 0,00-0,03; $I^2 = 0,00\%$, $p = 0,553$) y del 0% (IC 95%: 0,00-0,01; $I^2 = 21,90\%$, $p = 0,553$) para la rotura de electrodos.

Nuestros resultados sobre la seguridad de la EEG son muy similares a los resultados de un metanálisis publicado este mismo año, en el que se obtuvo una tasa de complicaciones quirúrgicas relacionadas con la inserción y monitorización de la EEG del 1,3% (95% CI 0,9%-1,7%) [46]. Los hematomas intracerebrales son las complicaciones principales informadas, que ocurren ya sea durante o poco después de la inserción o inmediatamente después de la retirada de los electrodos una vez terminada la monitorización invasiva. Los avances recientes en la tecnología, incluida la introducción de imágenes de alta resolución y de los sistemas estereotácticos robóticos, el uso de

herramientas multimodales junto con otras más avanzadas de planificación y la cirugía asistida por robot [38–41], pueden ayudar a reducir aún más la morbilidad.

En cuanto a la mortalidad, entre los 2959 participantes que se realizaron una EEEG para la localización de la zona epileptógena en los estudios incluidos en nuestra revisión, se registraron un total de seis muertes, sin heterogeneidad estadística entre los estudios ($I^2 = 0\%$; $p < 0,996$), 2 de ellas no atribuibles a la EEEG o la intervención posterior.

Nuestra revisión sistemática pone de manifiesto algunos aspectos importantes. Primero, la heterogeneidad en las características de los pacientes. Estas variaciones no se limitan a características sociodemográficas, sino que se extienden a las características clínicas como la localización de la zona epileptógena. Otra fuente de heterogeneidad se encuentra en el procedimiento de EEEG en cuanto al número de electrodos, su localización o el tiempo que se encuentran implantados. Sin embargo, a pesar de estas limitaciones a la validez y comparabilidad, la evidencia disponible en la actualidad apunta a un buen rendimiento de la EEEG en la localización de la zona epileptógena en pacientes con epilepsia refractaria candidatos a cirugía.

La evaluación de las pruebas de diagnóstico se debe realizar en términos de su impacto en resultados importantes para la salud de los pacientes [113]. Por tanto, la mejor manera de evaluar cualquier estrategia de diagnóstico, en particular, las nuevas que ya han demostrado una mayor exactitud, es un ECA en el que los investigadores aleatorizan a los participantes a la estrategia experimental o a la control y miden resultados de mortalidad, morbilidad, síntomas y calidad de vida. Sin embargo, en esta área de investigación, al no haber una alternativa o *gold-estándar*, plantear un ECA, ni tan siquiera un estudio con grupo control a cuyos sujetos simplemente se les mantiene en terapia con FAE y no se les da la posibilidad de cirugía, no es posible por cuestiones éticas. Es por ello que la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la EEEG consiste únicamente en estudios de cohorte no controladas, posiblemente porque es el mejor diseño posible en este caso.

Al considerar un diseño de estudio que utiliza un diagnóstico basado en consenso por un equipo multidisciplinar, hay que considerar una serie de factores que afectan la confiabilidad, a saber, el número de expertos y la mezcla de conocimientos. La forma en que se presenta la información del paciente; y cómo obtener una clasificación final.⁵⁴ Además, queda el problema de cómo verificar la exactitud / adecuación de la decisión de no ir a la cirugía, y la precisión de las pruebas

discordantes donde el resultado después de la cirugía fue pobre. Igualmente, tendrían que informarse los resultados clínicos de todos los pacientes con respecto a la estrategia de manejo final y los resultados después de cualquier reoperación.

La EEEG consiste en la implantación de múltiples electrodos profundos, uni o bilaterales, con el objetivo de delimitar mejor la zona a reseca. Dicho procedimiento requiere de personal con entrenamiento específico en procedimientos de implantación estereotáxica de electrodos y en valoración e interpretación de registros EEEG, además de instalaciones con sistemas de registro avanzados con 128-256 canales y personal de enfermería con dedicación exclusiva 24h al día, lo que obliga a su realización en Unidades especializadas. Para un estudio de EEEG es esencial disponer previamente de una imagen adecuada de la anatomía vascular, para evitar las posibles complicaciones hemorrágicas a la hora de realizar la implantación de los electrodos para la EEEG [37].

En general, la EEG invasiva es poco aceptada por los pacientes. La invasividad también limita el número de electrodos implantados, reduciendo el área de corteza que puede ser examinada, por lo que hay que tener una idea lo más precisa posible de cuál es la probable zona epileptógena previa a su colocación [42]. Una ventaja importante de la EEEG frente a los electrodos subdurales es que es una técnica bastante menos cruenta ya que no requiere craneotomía. Además, tras el periodo de monitorización, los electrodos se retiran en la misma unidad, no requiriendo el paso de nuevo por el quirófano. Otra ventaja importante es que los registros invasivos con mantas subdurales no se pueden repetir fácilmente debido a la cicatrización local después de una evaluación inicial [114], sin embargo, los electrodos profundos en el caso de la EEEG sí se pueden volver a posicionar sin mayor inconveniente dado que no se produce este procedimiento de cicatrización al no tener que abrirse el cráneo.

En la actualidad, la implantación y regulación de la EEEG en otros países de nuestro entorno está siendo también evaluada. Se trata de una tecnología complementaria al uso de electrodos subdurales, por tanto, se trata de una tecnología que viene a añadirse y no a sustituir a ninguna modalidad de EEG invasiva.

Desde un punto de vista clínico, los hallazgos de esta revisión sugieren que sería crucial identificar qué lesiones concretas podrían beneficiarse más de la EEEG, es decir, ser capaz de singularizar a las personas con epilepsia refractaria mejores candidatos a un estudio

EEEG. Desafortunadamente, en la actualidad no se han identificado factores definitivos.

El principal reto clínico para el futuro cercano permanece en el perfeccionamiento de los criterios de selección de los diferentes métodos de monitorización invasiva [115], con el objetivo final de la comparación y validación de los resultados (resultados libres de crisis a largo plazo) obtenidos a partir de diferentes métodos de invasivos [37]. La necesidad de obtener esta información debe considerar los riesgos, las limitaciones y los costes asociados a los estudios de EEG invasiva. Los pacientes/familiares deben formar parte del equipo que decida.

V.2. Evaluación económica

La revisión de evaluaciones económicas no identificó artículos que llevaran a cabo algún análisis coste-efectividad de la EEEG frente a no intervención a partir de modelos económicos. La ausencia de este tipo de estudios demuestra la necesidad de evaluar la EEEG para la localización de la zona epileptógena en pacientes con epilepsia refractaria programados para cirugía.

Nuestros resultados muestran que la alternativa de la EEEG es una alternativa más efectiva que la no intervención pero también más costosa para la localización de la zona epileptógena en pacientes con epilepsia refractaria programados para cirugía en España. Las ganancias en salud, en términos de AVAC, favorecen a la EEEG y parecen suficientes para compensar el incremento en el coste. La RCEI obtenida es de 12.100 €/AVAC. Los resultados del análisis de sensibilidad determinístico y de escenarios presentan una robustez suficiente ofreciendo una muy alta fiabilidad al resultado determinístico. Las cifras están significativamente por debajo de la disposición a pagar de 20.000-25.000 €/AVAC en España [108].

Por su parte el análisis de sensibilidad probabilístico presenta un valor central de 12.754 €/AVAC, muy cercano al case base del análisis determinístico y aún por debajo de la disposición a pagar de 20.000-25.000 €/AVAC en España [108]. El límite inferior presenta a la EEEG como una alternativa dominante, sin embargo, el límite superior del intervalo de confianza al 95% presenta un RCEI de 95.913 €/AVAC, generado por un drástico aumento de los costes, este es el único argumento que puede generar alguna incertidumbre de acuerdo al resto de resultados sobre el coste-efectividad de la EEEG frente a no intervención.

Esto nos lleva a concluir que la EEEG, en general, es una alternativa coste-efectiva para la localización de la zona epileptógena en pacientes con epilepsia refractaria programados para cirugía de acuerdo a la disposición a pagar mencionada.

V.3. Fortalezas y limitaciones

La fortaleza de esta revisión sistemática de la literatura radica en el hecho de que se ha llevado a cabo conforme a los principios fundamentales para asegurar su transparencia, replicabilidad y más fácil actualización. La información explícita de la metodología empleada y la disponibilidad de los datos extraídos permite que también pueda ser objeto de una evaluación crítica. Como toda revisión sistemática este estudio presenta algunas limitaciones derivadas de la metodología. En primer lugar es posible que no se incluyan en el análisis estudios relevantes por no estar publicados, o porque lo estén en una lengua distinta del inglés o castellano, o porque las revistas en las que fueron publicados no estén indexadas en las bases de datos electrónicas empleadas. También presenta limitaciones derivadas del propio diseño y calidad metodológica de los estudios individuales incluidos. Los 33 estudios identificados son estudios de cohorte sin grupo control que incluyen grupos heterogéneos de pacientes en cuanto a la localización de la zona epileptógena. La mayoría de los estudios incluyen pacientes con distintas características clínicas y demográficas y variabilidad en el procedimiento de EEEG. Estas fuentes de variaciones muy probablemente limitan el alcance y la robustez de los resultados.

En cuanto al diseño de los estudios, hay que tener en cuenta que, si bien la mejor manera de evaluar cualquier estrategia de diagnóstico, una vez que ya ha demostrado una mayor exactitud, es un ECA en el que los investigadores aleatorizan a los participantes a la estrategia experimental o la control y miden resultados de mortalidad, morbilidad, síntomas y calidad de vida, en el caso que nos ocupa, dado que la EEEG no es una técnica sustitutiva sino complementaria, no sería ético llevar a cabo un ECA en el que grupo control recibiera no intervención y seguir probando tratamiento.

Por su parte, el modelo tiene las limitaciones inherentes a la falta de información disponible y simplificaciones de la realidad.

Esta evaluación económica toma como modelo de progresión de la epilepsia refractaria con programación para cirugía el diseño del estudio de Burch *et al.* [59]. A pesar de la existencia de centros con EEEG en España, la realidad es que aquellos pacientes que no son remitidos a

estos centros prosiguen la alternativa de la no intervención y continúan con el tratamiento farmacológico, es por ello que se ha comparado la posibilidad de aplicar la EEEG frente a la no intervención.

La efectividad de la EEEG y del primer año de la cirugía se tomó del metanálisis presentado en este informe, mientras que la efectividad de la cirugía del segundo al quinto año, y la efectividad del tratamiento de farmacológico del primer al quinto año asociado alternativa de no intervención se tomó de la literatura. La efectividad tanto de la cirugía como del tratamiento farmacológico se presenta como probabilidades de transición entre estados de salud. Sería deseable que futuros estudios pudieran abarcar un metanálisis de este conjunto de parámetros que homogeneizase la fuente ofreciendo mayor consistencia.

Los valores de desutilidad no captan la desutilidad que el hecho de someterse a la EEEG pueda producir, solamente por la cirugía. Dado los valores de desutilidad tan bajos asociados a la cirugía libre de crisis sin complicaciones, parece que este hecho no debería afectar significativamente a los resultados. Por otro lado, la desutilidad del estado de salud libre de crisis sometido a cirugía sin complicaciones no se encontró en la literatura y fue asumida como la desutilidad del estado de salud libre de crisis sin intervención. Por el mismo motivo que la anterior cuestión, parece una opción sensata utilizar dicha desutilidad como proxy.

La fuente de costes presenta limitaciones asociadas a sus fuentes. Por un lado, el coste de las complicaciones después de la cirugía cuya fuente proviene de un contexto fuera de España, y el coste de los recursos relacionados con la intervención que provienen de la consulta a expertos, y cuya información aportada menciona un coste aproximado. En cualquier caso, los resultados del análisis de sensibilidad determinístico y de escenarios presentan una robustez suficiente que permite afrontar con garantías este tipo de limitaciones.

No se optó por considerar la perspectiva social en el análisis debido a la no disponibilidad de datos sobre costes indirectos de la carga de las complicaciones.

El principal motivo por el que la EEEG es una alternativa coste-efectiva para localización de la zona epileptógena en pacientes con epilepsia refractaria programados para cirugía en España, se debe a la diferencia significativa de ganancias en salud entre la EEEG y la no intervención, diferencia que compensa el incremento de los costes de la EEEG.

VI. Conclusiones

La evidencia disponible en la actualidad permite establecer las siguientes conclusiones sobre el uso de la EEG en la detección de la zona epileptógena en pacientes con epilepsia refractaria candidatos a cirugía:

- La evidencia disponible para la efectividad y la seguridad clínica de la EEG proviene de estudios observacionales sin grupo control.
- La combinación de resultados de los estudios existentes muestran que los participantes con epilepsia refractaria, candidatos a cirugía a los que se les realiza una EEG y en los que se toma la decisión posterior de intervenir y el sitio por donde se interviene, presentaron una alta tasa de localización de la zona epileptógena, un tercio queda libre de crisis y aproximadamente la mitad reduce en más de un 90% las crisis, tornándose esporádicas. Por su parte, la tasa de complicaciones totales relacionadas con la inserción y la monitorización de la EEG, y la intervención posterior es baja (prevalencia agrupada de 1,3%).
- El análisis de la evidencia disponible, compuesta por estudios con muestras muy heterogéneas de participantes, no permite identificar qué subgrupos de pacientes se beneficiarían más de la EEG.
- La revisión de evaluaciones económicas no identificó artículos que llevasen a cabo algún análisis coste-efectividad de la EEG en la detección de la zona epileptógena en pacientes con epilepsia refractaria candidatos a cirugía frente a no intervención a partir de modelos económicos. La ausencia de este tipo de estudios demuestra la necesidad de evaluar la EEG para la localización de la zona epileptógena en pacientes con epilepsia refractaria programados para cirugía.
- La EEG es, en general, una alternativa coste-efectiva para la localización de la zona epileptógena de pacientes con epilepsia refractaria programados para cirugía en España desde la perspectiva del SNS. Esta conclusión es robusta ante los análisis de sensibilidad. Esta información debería ayudar a la toma de decisiones de clínicos y gestores sanitarios.

VII. Recomendación

Con la evidencia disponible en el momento de la elaboración de este informe y utilizando la disponibilidad a pagar más habitual utilizada para valorar los resultados de este tipo de estudios en España, se sugiere considerar la EEEG para la localización de la zona epileptógena en pacientes con epilepsia refractaria candidatos a cirugía en los que no se haya podido determinar previamente la zona epileptógena mediante técnicas no invasivas. (Fuerza de la recomendación: *condicional*)

Contribución de los autores y revisores externos

- *M^a del Mar Trujillo Martín*. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Planificación, dirección y revisión del estudio y redacción del presente informe.
- *Tasmania del Pino Sedeño*. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Selección de estudios, extracción de datos y lectura crítica de los estudios incluidos, diseño, realización del metanálisis y redacción del presente informe.
- *Borja García Lorenzo*. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Revisión de la literatura económica, diseño, desarrollo, implementación y análisis de los resultados de la evaluación económica y redacción parcial del presente informe.
- *Rodrigo Alberto Rocamora Zúñiga*. Unidad de Epilepsia, Centro CSUR de Epilepsia Refractaria, Servicio de Neurología, Hospital del Mar, Barcelona - Asesoramiento durante todo el estudio y redacción del presente informe.
- *Ana Toledo Chávarri*. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS) – Evaluación de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes.
- *Ana M^a de Pascual Medina*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) – Selección de estudios, extracción de datos y redacción parcial del presente informe.
- *Leticia Cuéllar Pompa*. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS) – Desarrollo de la estrategia de búsqueda y consulta en bases de datos.

- *Lara Galbarriatu Gutierrez*. Unidad de epilepsia, Hospital de Cruces, Barakaldo. Vizcaya - Asesoramiento durante todo el estudio y redacción del presente informe.
- *Pedro J. Pérez Lorensu*. Servicio de Neurofisiología. Hospital Universitario de Canarias, Servicio Canario de Salud - Asesoramiento durante todo el estudio y redacción del presente informe.
- *Juan Erviti López*. Servicio de Prestaciones Farmacéuticas, Dirección Atención Primaria, Servicio Navarro de Salud. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) - Extracción de datos y lectura crítica de los estudios incluidos.
- Carlos González Rodríguez. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria – Gestión de la bibliografía y extracción de datos.
- *Pedro Serrano Aguilar*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Supervisión del estudio y revisión del presente informe.

Revisores externos

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de los siguientes reconocidos expertos en el tema para asegurar su calidad, precisión y validez. Las aportaciones realizadas que modificaban las conclusiones iniciales del informe fueron incorporadas al documento sólo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad.

- *Vicente E. Villanueva Haba*. Unidad Multidisciplinar de epilepsia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.
- *Misericòrdia Carles Lavila*. Departamento de Economía, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona.

Declaración de intereses

Los autores y los revisores externos del presente informe completaron un formulario de declaración de intereses en los últimos tres años.

Rodrigo Alberto Rocamora Zúñiga declara haber recibido, por parte de Dixi Medical (Besancon, France), una ayuda para la inscripción al Curso Europeo de SEEG y, por parte de Bial, Eisai y UCB Pharma, una ayuda a la investigación sanitaria a través de la Fundación IMIM. Tras la evaluación por parte del grupo de trabajo de esta declaración de intereses, se consideró que no había conflictos de intereses con respecto al contenido del presente informe.

El resto de autores y los revisores externos declaran no tener conflictos de intereses en relación con la tecnología evaluada y los comparadores considerados.

Referencias

1. Burch J, Hinde S, Palmer S, Beyer F, Minton J, Marson A, 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. 2012. 1-163 p.
2. Guenot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Ostrowsky K, Mauguier F, et al. Neurophysiological monitoring for epilepsy surgery: The Talairach SEEG method - Indications, results, complications and therapeutic applications in a series of 100 consecutive cases. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2001;77(1-4):29-32.
3. Munyon C, Sweet J, Luders H, Lhatoo S, Miller J. The 3-dimensional grid: a novel approach to stereoelectroencephalography. *Neurosurgery.* 2015;11(1):127-34.
4. Chassoux F, Devaux B, Landré E, Turak B, Nataf F, Varlet P, et al. Stereoelectroencephalography in focal cortical dysplasia: a 3D approach to delineating the dysplastic cortex. *Brain.* 2000;123 (Pt 8):1733-51.
5. Afif A, Chabardès S, Minotti L, Kahane P. Safety and usefulness of insular depth electrodes implanted via an oblique approach in patients with epilepsy. *Neurosurgery.* 2008;62(May):471-80.
6. Catenoix H, Mauguier F, Guénot M, Ryvlin P, Bissery A, Sindou M, et al. SEEG-guided thermocoagulations: A palliative treatment of nonoperable partial epilepsies. *Neurology.* 2008;71(21):1719-26.
7. Munari C, Hoffmann D, Francione S, Kahane P, Tassi L, Lo Russo G, et al. Stereo-electroencephalography methodology: advantages and limits. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 1994;152(December 1992):56-67, discussion 68-9.
8. Munari C, Giallonardo AT, Brunet P, Broglin D, Bancaud J. Stereotactic investigations in frontal lobe epilepsies. *Acta Neurochir. Suppl. (Wien).* 1989;46:9-12.
9. Cardinale F, Cossu M, Castana L, Casaceli G, Schiariti MP, Misericocchi A, et al. Stereoelectroencephalography: Surgical methodology, safety, and stereotactic application accuracy in 500 procedures. *Neurosurgery.* 2013;72(3):353-66.
10. Serletis D, Bulacio JC, Bingaman WE, Najm IM, Gonzalez-Martinez JA. The stereotactic approach for mapping epileptic networks: a prospective study of 200 patients. *J. Neurosurg.* 2014;121(November):1239-46.
11. Cossu M, Cardinale F, Castana L, Citterio A, Francione S, Tassi L, et al. Stereoelectroencephalography in the presurgical evaluation

- of focal epilepsy: a retrospective analysis of 215 procedures. *Neurosurgery*. 2005;57(4):706–18; discussion 706–18.
12. Desai A, Jobst BC, Thadani VM, Bujarski K a, Gilbert K, Darcey TM, et al. Stereotactic depth electrode investigation of the insula in the evaluation of medically intractable epilepsy. *J. Neurosurg*. 2011;114(4):1176–86.
 13. Gonzalez-Martinez J, Bulacio J, Alexopoulos A, Jehi L, Bingaman W, Najm I. Stereoelectroencephalography in the “difficult to localize” refractory focal epilepsy: Early experience from a North American epilepsy center. *Epilepsia*. 2013;54(2):323–30.
 14. González-Martínez J, Bulacio J, Thompson S, Gale J, Smithason S, Najm I, et al. Technique, results, and complications related to robot-assisted stereoelectroencephalography. *Neurosurgery*. 2016;78(2):169–79.
 15. Gonzalez-Martinez J, Mullin J, Bulacio J, Gupta A, Enatsu R, Najm I, et al. Stereoelectroencephalography in children and adolescents with difficult-to-localize refractory focal epilepsy. *Neurosurgery*. 2014;75(3):258–68.
 16. Binnie CD, Elwes RD, Polkey CE, Volans A. Utility of stereoelectroencephalography in preoperative assessment of temporal lobe epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1994;57(1):58–65.
 17. Cossu M, Fuschillo D, Casaceli G, Pelliccia V, Castana L, Mai R, et al. Stereoelectroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation in the epileptogenic zone: a retrospective study on 89 cases. *J. Neurosurg*. 2015;123(6):1358–67.
 18. Taussig D, Chipaux M, Lebas A, Fohlen M, Bulteau C, Ternier J, et al. Stereo-electroencephalography (SEEG) in 65 children: An effective and safe diagnostic method for pre-surgical diagnosis, independent of age. *Epileptic Disord*. 2014;16(3):280–95.
 19. Taussig D, Dorfmüller G, Fohlen M, Jalin C, Bulteau C, Ferrand-Sorbets S, et al. Invasive explorations in children younger than 3 years. *Seizure*. 2012;21(8):631–8.
 20. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82.
 21. Fisher RS, Boas WE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, 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):470–2.
 22. Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: A practical approach. *Epilepsy Behav*. 2008;12(4):501–39.

23. Hauser W, Annegers J, Kurland L. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453-68.
24. Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol. Assess*. 2004;8(36):1-158.
25. Pugliatti M, Beghi E, Forsgren L, Ekman M, Sobocki P. Estimating the cost of epilepsy in Europe: A review with economic modeling. *Epilepsia*. 2007;48(12):2224-33.
26. Luengo A, Parra J, Colás J, Ramos F, Carreras T, Muñoz A, et al. Prevalence of Epilepsy in Northeast Madrid. *J. Neurol*. 2001;248:762-7.
27. Sangrador O, Luaces P. Study of the prevalence of epilepsy among school children in Valladolid, Spain. *Epilepsia*. 1991;32(6):791-7.
28. Sempere AP, Mola S, Medrano V, Esguevillas T, Costa C, Salazar V, et al. Epidemiología descriptiva de la asistencia neurológica ambulatoria en el Área Vega Baja (Alicante). *Rev Neurol*. 2002;35:822-6.
29. Rieger, Sancho J, Pascual-Leone A, Pascual-Leone García A. Epidemiología de la epilepsia. In: Alfaro A, Palao A, Sancho J, editors. *Neuroepidemiología*. editorial MCR: 1990. p. 55-62.
30. Serrano-Castro PJ, Mauri-Llerda JA, Hernández-Ramos FJ, Sánchez-Alvarez JC, Parejo-Carbonell B, Quiroga-Subirana P, et al. Adult prevalence of epilepsy in Spain: EPIBERIA, a population-based study. *Sci. World J*. 2015;2015:ID 602710.
31. Cockerell OC, Sander JW a S, Hart YM, Shorvon SD, Johnson a. L. Remission of epilepsy: results from the National General Practice Study of Epilepsy. *Lancet*. 1995;346(8968):140-4.
32. Kwan P, Brodie MJ. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? *Lancet Neurol*. 2010;9(1):27-9.
33. Luoni C, Canevini MP, Capovilla G, De Sarro G, Galimberti CA, Gatti G, et al. A prospective study of direct medical costs in a large cohort of consecutively enrolled patients with refractory epilepsy in Italy. *Epilepsia*. 2015;56(7):1162-73.
34. Hermann BP, Vickrey B, Hays RD, Cramer J, Devinsky O, Meador K, et al. A comparison of health-related quality of life in patients with epilepsy, diabetes and multiple sclerosis. *Epilepsy Res*. 1996;25(2):113-8.
35. Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol*. 2008;7(11):1021-31.

36. Fernandez Guardiola A, Sierra Jane I. Análisis de la patología ocular y de la adaptación de ayudas visuales en pacientes afectos de baja visión: revisión de 1.000 casos. Arch. Soc. Esp. Oftalmol. 2001;76:527–31.
37. 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):176–87.
38. Pato Pato A, Cebrián Pérez E, Cimas Hernando I, Lorenzo González JR, Rodríguez Constenla I, Gude Sampedro F. Análisis de costes directos, indirectos e intangibles de la epilepsia. Neurología. 2011;26(1):32–8.
39. Wiebe S, B W. A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. Nejm. 2001;345(5):311–8.
40. Binnie CD, Polkey CE. Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993-1997: recommended standards. Epilepsia. 2000;41(10):1346–9.
41. European Federation of Neurological Societies Task Force. Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery - European Standards. Eur. J. Neurol. 2000;7:119–22.
42. Grupo de Epilepsia de la SEN. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2012. 1. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. Madrid: Sociedad Española de Neurología; 2012. 7-232 p.
43. Kilpatrick C, Cook M, Kaye A, Murphy M, Matkovic Z. Non-invasive investigations successfully select patients for temporal lobe surgery. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1997;63(3):327–33.
44. Thadani V, Williamson P, Berger R, Spencer S, Spencer D, Novelly R, et al. Successful epilepsy surgery without intracranial EEG recording: criteria for patient selection. Epilepsia. 1995;36(1):7–15.
45. Diehl B, Lüders HO. Temporal lobe epilepsy: when are invasive recordings needed? Epilepsia. 2000;41 Suppl 3(5):S61–74.
46. Spencer S, Sperling M, Shewmon A. Intracranial electrodes. In: Engel JJ, Pedley T, editors. Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 1719–47.
47. Zumsteg D, Wieser HG. Presurgical evaluation: current role of invasive EEG. Epilepsia. 2000;41 Suppl 3:S55–60.
48. Cossu M, Cardinale F, Colombo N, Mai R, Nobili L, Sartori I, et al. Stereoelectroencephalography in the presurgical evaluation of children with drug-resistant focal epilepsy. J. Neurosurg. 2005;103(4 Suppl):333–43.

49. Hoffmann D, Lo Russo G, Cossu M. Stereoelectroencephalography. In: Lüders H, editor. Textbook of Epilepsy Surgery. London: Informa healthcare; 2008. p. 945–59.
50. Cossu M, Lo Russo G, Francione S, Mai R, Nobili L, Sartori I, et al. Epilepsy surgery in children: Results and predictors of outcome on seizures. *Epilepsia*. 2008;49(1):65–72.
51. Jayakar P, Gotman J, Harvey A, Palmini A, Tassi L, Schomer D, et al. Diagnostic utility of invasive EEG for epilepsy surgery: Indications, modalities, and techniques. *Epilepsia*. 2016;Epub ahead of print.
52. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. *Epilepsia refractaria*.
53. Musolino A, Tournoux P, Missir O TJ. Methodology of “in vivo” anatomical study and stereo-electroencephalographic exploration in brain surgery for epilepsy. *J Neuroradiol*. 1990;17(2):67–102.
54. Bancaud J, Talairach J, Bonis A. *La Stereo-electro-encephalographie Dans L'épilepsie*. Paris, France: Masson; 1965.
55. Talairach J, Bancaud J. Stereotaxic approach to epilepsy: methodology of anatomofunctional stereotaxic investigations. *Prog Neurol Surg*. 1973;5:297–354.
56. Alomar S, Jones J, Maldonado A, Gonzalez-Martinez J. , The Stereo-Electroencephalography Methodology. *Neurosurg. Clin. N. Am*. 2016;27(1):83–95.
57. Chrastina J, Novak Z, Riha I. Talairach's technique of stereoelectroencephalography with planning software. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2011;6(suppl 1):S277.
58. Centeno RS, Yacubian EMT, Caboclo LOSF, Júnior HC, Cavalheiro S. Intracranial depth electrodes implantation in the era of image-guided surgery. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2011;69(4):693–8.
59. Kahane P, Dubeau F. Intracerebral depth electrodes electroencephalography (stereoelectroencephalography). In: Ebersole J, Husain A, Nordli D, editors. Current practice of clinical electroencephalography. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2014. p. 393–441.
60. Kahane P, Landré E, Minotti L, Francione S, Ryvlin P. The Bancaud and Talairach view on the epileptogenic zone: a working hypothesis. *Epileptic Disord*. 2006;8(Suppl 2):S16–26.
61. Guenot M, Isnard J. Epilepsy and insula. *Neurochirurgie*. 2008;54(3):374–81.
62. Mullin JP, Shriver M, Alomar S, Najm I, Bulacio J, Chauvel P, et al. Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereo-electroencephalography-related complications. *Epilepsia*. 2016;57(3):386–401.

63. Hamer H, Morris H, Mascha E, Karafa M, Bingaman W, Bej M, et al. Complications of invasive video-EEG monitoring with subdural grid electrodes. *Neurology*. 2002;58(1):97–103.
64. Bekelis K, Radwan T a, Desai A, Moses ZB, Thadani VM, Jobst BC, et al. Subdural interhemispheric grid electrodes for intracranial epilepsy monitoring: feasibility, safety, and utility: clinical article. *J. Neurosurg*. 2012;117(6):1182–8.
65. Langfitt JT, Holloway RG, McDermott MP, Messing S, Sarosky K, Berg a. T, et al. Health care costs decline after successful epilepsy surgery. *Neurology*. 2007;68(16):1290–8.
66. EUnetHTA Joint Action 2 Work Package 8. HTA Core Model ® version 2.0. 2013;
67. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz M, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias [Internet]. Santiago de compostela: 2016. Disponible en: <https://extranet.sergas.es/catpb/Docs/gal/Publicaciones/Docs/avalia-t/PDF-2496-ga.pdf>
68. Higgins JPT, Green S. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. *Cochrane*. 2011;(March):1–639.
69. Sterne JAC, Higgins JPT RB on B of the DG for A-N, Sterne J, Higgins J, Reeves B, on behalf of the development group for ACROBAT-NRSI. A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI). Version 1.0.0. 2014;(September):Version 1.0.0.
70. Nyaga VN, Arbyn M, Aerts M. Metaprop : a Stata command to perform meta-analysis of binomial data. *Arch. Public Heal*. 2014;72(39):1–10.
71. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health*. 2013;16(2):231–50.
72. EUnetHTA. Work Package 5 Adaptation Toolkit v5 [Internet]. 2011. Disponible en: <http://www.eunethta.eu/outputs/eunethta-ha-adaptation-toolkit>
73. CCEMG-EPPI-Centre Cost C. Converter v.1.4.
74. Burch J, Hinde S, Palmer S, Beyer F, Minton J, Marson A, 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.
75. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation.* Oxford: Oxford University Press; 2006.
 76. López-Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies. *Eur. J. Heal. Econ.* 2010 Oct;11(5):513–20.
 77. Santulli L, Coppola A, Balestrini S, Striano S. The challenges of treating epilepsy with 25 antiepileptic drugs. *Pharmacol. Res.* 2016;107:211–9.
 78. Choi H, Sell RL, Lenert L, Goodman RR, Gilliam FG, Wong JB. *Epilepsy Surgery for Pharmacoresistant Temporal Lobe Epilepsy.* 2008;300(21):2497–505.
 79. Nair DR. Management of Drug-Resistant Epilepsy. *Contin. Lifelong Learn. Neurol.* 2016 Feb;22(1,Epilepsy):157–72.
 80. Wieser HG, Ortega M, Friedman A, Yonekawa Y. Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. *J. Neurosurg.* 2003 Apr;98(4):751–63.
 81. Villanueva V, Girón JM, Martín J, Hernández-Pastor LJ, Lahuerta J, Doz M, et al. Quality of life and economic impact of refractory epilepsy in Spain: The ESPERA study. *Neurol. (Barcelona, Spain).* 2013;28(4):195–204.
 82. Department of Health. NHS reference costs 2009–10 [Internet]. 2010. Disponible en: www.dh.gov.uk/en/
 83. García-Lorenzo B, Vallejo-Torres L, Trujillo-Martín M del M, Perestelo-Pérez L, Valcárcel-Nazco C, Serrano Aguilar P. Evaluación económica busca umbral para apoyar la toma de decisiones. *Rev. Esp. Salud Publica.* 2015 Dec;89(6):537–44.
 84. Briggs a, Fenn P. Confidence intervals or surfaces? Uncertainty on the cost-effectiveness plane. *Health Econ.* 1998 Dec;7(8):723–40.
 85. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis - Principles of good practice: Report of the ISPOR 2012 budget impact analysis good practice II task force. *Value Heal.* 2014;17(1):5–14.
 86. Gómez-Alonso J, Giraldez B. Epilepsia: una nueva definición para una vieja enfermedad. *Rev Neurol.* 2007;45:126–7.
 87. Hausmann A, Blasco JA. *Elaboración y validación de instrumentos metodológicos para la evaluación de los productos de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: Manual para la evaluación ética en la evaluación de tecnologías sanitarias.* Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Servicio de

Evaluación del Servicio Canario de la Salud. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo: 2011.

88. Atkins D, Best D, Briss P, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1–8.
89. Aubert S, Wendling F, Regis J, McGonigal A, Figarella-Branger D, Peragut JC, et al. Local and remote epileptogenicity in focal cortical dysplasias and neurodevelopmental tumours. *Brain*. 2009;132(11):3072–86.
90. Cigánek L, Sramka M, Nádvorník P, Fritz G. Effects of stereotactic operations in the treatment of epilepsies--neurological aspects. *Acta Neurochir. (Wien)*. 1976;204(23 Suppl):201–4.
91. De Almeida AN, Olivier A, Quesney F, Dubeau F, Savard G, Andermann F. Efficacy of and morbidity associated with stereoelectroencephalography using computerized tomography--or magnetic resonance imaging-guided electrode implantation. *J. Neurosurg*. 2006;104(4):483–7.
92. Gonzalez-Martinez J, Mullin J, Vadera S, Bulacio J, Hughes G, Jones S, et al. Stereotactic placement of depth electrodes in medically intractable epilepsy. *J. Neurosurg*. 2014;120(3):639–44.
93. Guénot M, Isnard J, Catenoix H, Mauguière F, Sindou M. SEEG-guided RF-thermocoagulation of epileptic foci: a therapeutic alternative for drug-resistant non-operable partial epilepsies. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2011;36:61–78.
94. Guénot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Mauguière F, Sindou M. SEEG-guided RF thermocoagulation of epileptic foci: Feasibility, safety, and preliminary results. *Epilepsia*. 2004;45(11):1368–74.
95. Hirsch LJ, Spencer SS, Spencer DD, Williamson PD, Mattson RH. Temporal lobectomy in patients with bitemporal epilepsy defined by depth electroencephalography. *Ann. Neurol*. 1991;30(3):347–56.
96. Hirsch LJ, Spencer SS, Williamson PD, Spencer DD, Mattson RH. Comparison of Bitemporal and unitemporal epilepsy defined by Depth Electroencephalography. *Ann. Neurol*. 1991;30:340–6.
97. McGonigal A, Bartolomei F, Régis J, Guye M, Gavaret M, Fonseca AT Da, et al. Stereoelectroencephalography in presurgical assessment of MRI-negative epilepsy. *Brain*. 2007;130(12):3169–83.
98. Nowell M, Rodionov R, Diehl B, Wehner T, Zombori G, Kinghorn J, et al. A novel method for implementation of frameless stereoeeg in epilepsy surgery. *Neurosurgery*. 2014;10(4):525–34.

99. Olivier A, Gloor P, Quesney LF, Andermann F. The indications for and the role of depth electrode recording in epilepsy. *Appl. Neurophysiol.* 1983;46(1-4):33–6.
100. Pillay PK, Barnett G, Awad I, P.K. P, G. B, I. A. MRI-guided stereotactic placement of depth electrodes in temporal lobe epilepsy. *Br. J. Neurosurg.* 1992;6(1):47–53.
101. Smith JR, Flanigin HF, King DW, Gallagher BB, Murro AM, Holmes GL, et al. An 8-year experience with depth electrodes in the evaluation of ablative seizure surgery candidates. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 1990;54(1-8):60–6.
102. So N, Olivier A, Andermann F, Gloor P, Quesney LF. Results of surgical treatment in patients with bitemporal epileptiform abnormalities. *Ann. Neurol.* 1989;25(5):432–9.
103. Van Gompel JJ, Meyer FB, Marsh WR, Lee KH, Worrell G a. Stereotactic electroencephalography with temporal grid and mesial temporal depth electrode coverage: does technique of depth electrode placement affect outcome? *J. Neurosurg.* 2010;113(1):32–8.
104. Van Veelen CWM, Debets RMC. Functional neurosurgery in the treatment of epilepsy in the Netherlands. Aspects of presurgical evaluation and the contribution of subdural and stereotactically implanted depth electrodes in the Dutch workgroup for functional surgery. *Acta Neurochir. (Wien).* 1993;124(1):7–10.
105. Catenoix H, Mauguière F, Montavont A, Ryvlin P, Guénot M, Isnard J. Seizures Outcome After Stereoelectroencephalography-Guided Thermocoagulations in Malformations of Cortical Development Poorly Accessible to Surgical Resection. *Neurosurgery.* 2015;77(1):9–14.
106. Espinosa J, Olivier A, Andermann F, Quesney LF, Dubeau F, Savard G. Morbidity of chronic recording with intracranial depth electrodes in 170 patients. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 1994;63(1-4):63–5.
107. Smith JR, Flanigin HF, King DW, Gallagher BB, Murro AM, Holmes GL, et al. Analysis of a four-year experience with depth electrodes and a two-year experience with subdural electrodes in the evaluation of ablative seizure surgery candidates. *Appl. Neurophysiol.* 1987;50(1-6):380–5.
108. So N, Gloor P, Quesney LF, Jones-Gotman M, Olivier A, Andermann F. Depth electrode investigations in patients with bitemporal epileptiform abnormalities. *Ann. Neurol.* 1989;25(5):423–31.
109. Whiting P, R Gupta, J Burch, Mujica Mota R, Wright K, Marson A, et al. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of neuroimaging assessments used to visualise the

- seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery. [Internet]. 2006. Disponible en: [page=4&doc=189](#)
110. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Castilla I, Valcárcel Nazco C, García-Pérez L, Linertová R, 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.
 111. Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav.* 2014;37:59–70.
 112. López FJ, Rodríguez X, Gil-Nagel A, Carreño M, Serratosa J, Villanueva V, et al. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas. *Neurología.* 2015;30(7):439–46.
 113. Taussig D, Montavont A, Isnard J. Invasive EEG explorations. *Neurophysiol. Clin.* 2015;45(1):113–9.
 114. Cleveland Clinic. A Guide to Stereoelectroencephalography SEEG Hope for Patients with Severe Epileptic Seizures [Internet]. 2009. Disponible en: clevelandclinic.org/epilepsy

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Medline y premedline

- 1) exp Epilepsy/
- 2) epilep\$.ab,ti.
- 3) 1 or 2
- 4) (stereotactic application or stereotactic approach or stereotaxy or Stereoelectroencephalography or Stereo electroencephalography or Stereo-electroencephalography or Stereo-electro-encephalography or SEEG or Stereoencephalography or Stereo encephalography or Stereo-encephalography or SEG or Cortical electroencephalography).tw.
- 5) (Stereotactic and electroencephalography).tw.
- 6) Stereotaxic Techniques/
- 7) 4 or 5 or 6
- 8) Neurosurgical Procedures/
- 9) Anterior Temporal Lobectomy/
- 10) exp Cerebral Decortication/
- 11) exp Craniotomy/
- 12) Split -Brain Procedure/
- 13) (surger\$ or surgic\$ or neurosurger\$ or neurosurgic\$ or lobectom\$ or cortical resection or hemispherotom\$ or hemispherectom\$ or callosotom\$ or callotom\$).ti,ab.
- 14) 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13
- 15) 3 and 7 and 14
- 16) limit 15 to humans
- 17) limit 16 to (english or spanish)
- 18) remove duplicates from 17

Embase

- 1) 'epilepsy'/exp
- 2) epilepsy:ab,ti
- 3) #1 OR #2
- 4) 'stereotactic application' OR 'stereotactic approach' OR stereotaxy OR stereoelectroencephalography OR 'stereo electroencephalography'

OR'stereo electro encephalography' OR seeg OR
 stereoencephalography OR 'stereo encephalography' OR seg OR
 'cortical electroencephalography':ab,ti
 5) stereotactic AND electroencephalography:ab,ti
 6) 'stereotactic procedure'/de
 7) #4 OR #5 OR #6
 8) 'neurosurgery'/de OR 'temporal lobectomy'/de OR
 'decortication'/exp OR 'craniotomy'/exp OR 'split brain'/de
 9) surgery OR surgical OR neurosurgery OR neurosurgical OR
 lobectomy OR 'cortical resection' OR hemispherotomy OR
 hemispherectomy OR callosotomy OR callotomy:ab,ti
 10) #8 OR #9
 11) #3 AND #7 AND #10
 12) #11 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim

Cochrane

- 1) MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees
- 2) epilepsy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- 3) #1 or #2
- 4) 'stereotactic application' or 'stereotactic approach' or stereotaxy or
 stereoelectroencephalography or 'stereo electroencephalography'
 OR'stereo electro encephalography' or seeg or stereoencephalography
 or 'stereo encephalography' or seg or 'cortical
 electroencephalography':ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- 5) stereotactic and electroencephalography:ti,ab,kw (Word variations
 have been searched)
- 6) MeSH descriptor: [Stereotaxic Techniques] this term only
- 7) #4 or #5 or #6
- 8) MeSH descriptor: [Neurosurgical Procedures] this term only
- 9) MeSH descriptor: [Anterior Temporal Lobectomy] this term only
- 10) MeSH descriptor: [Cerebral Decortication] explode all trees
- 11) MeSH descriptor: [Craniotomy] explode all trees
- 12) MeSH descriptor: [Split-Brain Procedure] this term only
- 13) surgery or surgical or neurosurgery or neurosurgical or lobectomy or
 'cortical resection' or hemispherotomy or hemispherectomy or
 callosotomy or callotomy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- 14) #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13
- 15) #3 and #7 and #14 in Trials

SCI

- 1) #Tema: (Epilepsy) OR Título: (Epilepsy)
- 2) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años
- 3) Título: ('stereotactic application' OR 'stereotactic approach' OR stereotaxy OR stereoelectroencephalography OR 'stereo electroencephalography' OR 'stereo electro encephalography' OR seeg OR stereoencephalography OR 'stereo encephalography' OR seg OR 'cortical electroencephalography')
- 4) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años
- 5) Título: (stereotactic AND electroencephalography)
- 6) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años
- 7) Tema: ('stereotactic procedure')
- 8) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años
- 9) #4 OR #3 OR #2
- 10) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años
- 11) Tema: ('neurosurgery' OR 'temporal lobectomy' OR 'decortication' OR 'craniotomy' OR 'split brain')
- 12) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años
- 13) Título: (surgery OR surgical OR neurosurgery OR neurosurgical OR lobectomy OR 'cortical resection' OR hemispherotomy OR hemispherectomy OR callosotomy OR callotomy)
- 14) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años
- 15) #7 OR #6
- 16) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años
- 17) (#8 AND #5 AND #1) AND Idioma: (English OR Spanish)
- 18) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años

Anexo 2. Herramienta ACROBAT-NRSI para estudios no aleatorizados

DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?
Si / No / Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?
Si / No / Duda
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?
Si / No / Duda
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?
RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito)
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA/ALTA/DUDA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba
A. RIESGO DE SESGO
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
Si / No / Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
Si / No / Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA / ALTA / DUDA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO

A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Si / No / Duda
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?
Si / No / Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?
RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA / ALTA / DUDA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo)
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia:
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?
Si / No / Duda
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?
Si / No / Duda
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?
Si / No / Duda
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?
Si / No / Duda
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?
RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA

Anexo 3. Niveles de evidencia y grados de recomendación. Criterios GRADE

Clasificación de la calidad de la evidencia científica en el sistema GRADE ^[73]			
Calidad	Diseño del estudio	Disminuir si*	Aumentar si**
Alta ⊕⊕⊕⊕	ECA	- Limitación de la calidad del estudio: Importante (-1) Muy importante (-2) - Inconsistencia importante (-1) - Alguna (-1) o gran incertidumbre (-2) acerca de que la evidencia científica sea directa - Datos escasos o imprecisos (-1) - Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Asociación: - Evidencia científica de una fuerte asociación (RR>2 o <0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión) (+1) - Evidencia científica de una muy fuerte asociación (RR>5 o <0,2 basado en estudios sin posibilidad de sesgos) (+2) - Gradiente dosis-respuesta (+1) - Todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)
Moderada ⊕⊕⊕			
Baja ⊕⊕			
Muy baja ⊕			
	Estudios observacionales		
	Otros tipos de diseño		
* En el caso de los ECA, se puede disminuir la calificación de la calidad de la evidencia científica. ** En el caso de los estudios observacionales, se puede aumentar la calificación de la calidad de la evidencia científica. RR: riesgo relativo			

Implicaciones de la fuerza de recomendación en el sistema GRADE

Recomendación	Pacientes / Cuidadores	Clínicos	Gestores / Planificadores
Fuerte	La mayor parte de las personas bien informadas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones
Débil	La mayor parte de las personas bien informadas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero una minoría importante no	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés

Fuente: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* [73]

Anexo 4. Lista de verificación de posibles aspectos éticos, organizativos, sociales y legales

		Sí/no
Ético		
1.1.	La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿da lugar a nuevas cuestiones éticas?	Sí
1.2.	¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser éticamente relevantes?	NA
Organizativo		
2.1.	La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿requiere de cambios organizativos?	No
2.2.	¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser desde el punto de vista organizativo relevantes?	NA
De pacientes/Social		
3.1.	La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿da lugar a nuevas cuestiones sociales?	Sí
3.2.	¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser socialmente relevantes?	NA
Legal		
4.1.	La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿da lugar a nuevas cuestiones legales?	No
4.2.	¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser legalmente relevantes?	NA
NA: No aplica Fuente: HTA Core Model® de EUnetHTA (http://www.eunethta.eu/hta-core-model)		

Anexo 5. Estudios excluidos y motivo principal para su exclusión

Estudio
Diseño
1. Abel T. J. <i>et al.</i> Stereoelectroencephalography to localize epileptic foci in children. <i>Journal of Pediatric Epilepsy</i> 2014; 3(1): 55-62.
2. Aghakhani, Y. <i>et al.</i> The predictive localizing value of tonic limb posturing in supplementary sensorimotor seizures. <i>Neurology</i> 2004; 62(12): 2256-61.
3. Antony, A. R. <i>et al.</i> Functional connectivity estimated from intracranial EEG predicts surgical outcome in intractable temporal lobe epilepsy. <i>PLoS one</i> 2013; 8(10): e77916.
4. Bancaud J. Surgery of epilepsy based on stereotactic investigations--the plan of the SEEG investigation. <i>Acta Neurochir Suppl (Wien)</i> 1980; 30: 25-34.
5. Barba, C. <i>et al.</i> Temporal plus epilepsy is a major determinant of temporal lobe surgery failures. <i>Brain</i> 2015, http://dx.doi.org/10.1093/brain/aww040 .
6. Behrens, E. <i>et al.</i> Subdural and depth electrodes in the presurgical evaluation of epilepsy. <i>Acta neurochirurgica</i> 1994;128(1-4): 84-7.
7. Bennani, A. <i>et al.</i> Surgical treatment of drug-resistant epilepsy, University Hospital of Strasbourg. <i>Le Pharmacien Hospitalier</i> 2010; 45(2): e1-e5.
8. Blauwblomme, T. <i>et al.</i> Prognostic value of insular lobe involvement in temporal lobe epilepsy: a stereoelectroencephalographic study. <i>Epilepsia</i> 2013; 54(9): 1658-67.
9. Brekelmans, G. J. Intracranial EEG Seizure-Offset Termination Patterns: Relation to Outcome of Epilepsy Surgery in Temporal Lobe Epilepsy. <i>Epilepsia</i> 1998; 39(3): 259-66.
10. Burchiel KJ. Depth electrodes and outcome. <i>J Neurosurg</i> 2010; 113(1): 30.
11. Cardinale F. SEEG has the lowest rate of complications. <i>J Neurosurg</i> 2015; 122(2): 475-7
12. Cardinale F. Stereo-electroencephalography safety and effectiveness: Some more reasons in favor of epilepsy surgery. <i>Epilepsia</i> 2013; 54(8): 1505-6.
13. Catenio, H. <i>et al.</i> Seizures outcome after stereoelectroencephalography-guided thermocoagulations in malformations of cortical development poorly accessible to surgical resection. <i>Neurosurgery</i> 2015; 77(1): 9-15.
14. Chassoux, F. <i>et al.</i> Type II focal cortical dysplasia: electroclinical phenotype and surgical outcome related to imaging. <i>Epilepsia</i> 2012; 53(2): 349-58.
15. Cossu, M. <i>et al.</i> Epilepsy surgery in children: results and predictors of outcome on seizures. <i>Epilepsia</i> 2008; 49(1): 65-72.
16. DuanYu, N. <i>et al.</i> Surgery for perirolandic epilepsy: Epileptogenic cortex resection guided by chronic intracranial electroencephalography and electric cortical stimulation mapping. <i>Clinical neurology and neurosurgery</i> 2010; 112(2): 110-17.

17. Dylgjeri, S. *et al.* Insular and insulo-opercular epilepsy in childhood: an SEEG study. *Seizure* 2014; 23(4): 300-8.
18. Engel J. Jr, *et al.* Presurgical evaluation for partial epilepsy: relative contributions of chronic depth-electrode recordings versus FDG-PET and scalp-sphenoidal ictal EEG. *Neurology* 1990; 40(11): 1670-7.
19. Fisher, R. S. *et al.* Depth EEG studies in the Lennox-Gastaut syndrome. *Clinical EEG (electroencephalography)* 1987; 18(4): 191-200.
20. Francione, S. *et al.* Surgery for drug resistant partial epilepsy in children with focal cortical dysplasia: anatomical-clinical correlations and neurophysiological data in 10 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2003; 74(11): 1493-1501.
21. Gnatkovsky, V. *et al.* Biomarkers of epileptogenic zone defined by quantified stereo-EEG analysis. *Epilepsia* 2014; 55(2): 296-305.
22. Hood, T. W. *et al.* The role of stereotactic amygdalotomy in the treatment of temporal lobe epilepsy associated with behavioral disorders. *Applied neurophysiology* 1983; 46(1-4): 19-25.
23. Koubeissi MZ. Difficult-to-Localize Intractable Focal Epilepsy: An "In-Depth" Look. *Epilepsy Curr.* 2013; 13(2): 88-9.
24. Kratimenos, G. P. *et al.* Stereotactic insertion of intracerebral electrodes in the investigation of epilepsy. *British journal of neurosurgery* 1993; 7(1): 45-52.
25. Liava, A. *et al.* Individually tailored extratemporal epilepsy surgery in children: anatomo-electro-clinical features and outcome predictors in a population of 53 cases. *Epilepsy & Behavior* 2012; 25(1): 68-80.
26. Liava, A. *et al.* Paediatric epilepsy surgery in the posterior cortex: a study of 62 cases. *Epileptic Disorders* 2014; 16(2): 141-73.
27. Losurdo, A., *et al.* Drug-resistant focal sleep related epilepsy: Results and predictors of surgical outcome. *Epilepsy research* 2014; 108(5): 953-62.
28. Marossero F. Surgery of epilepsy Diagnostic importance of SEEG. *J Neurosurg Sci.* 1975; 19(1-2): 84-8.
29. Merlet, I. *et al.* Dipole modeling of scalp electroencephalogram epileptic discharges: correlation with intracerebral fields. *Clinical neurophysiology* 2001; 112(3): 414-30.
30. Mullin, J. P. *et al.* Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereo-electroencephalography-related complications. *Epilepsia* 2016; 57(3): 386-401.
31. Munari C. *et al.* Presurgical strategies and epilepsy surgery in children: comparison of literature and personal experiences. *Childs Nerv Syst.* 1999; 15 (4):149-57.
32. Nobili, L. *et al.* Surgical treatment of drug-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Brain*, 2007; 130(2): 561-73.
33. Rayport, M. *et al.* Contribution of stereoelectroencephalo-graphic studies to reduction of failure rates of cortical resection for seizure control. *Applied Neurophysiology* 1981; 45(4-5): 468-70.
34. Rikir, E. *et al.* Electrical source imaging in cortical malformation-related epilepsy: A prospective EEG-SEEG concordance study. *Epilepsia* 2014; 55(6): 918-32.
35. Russo, G. L. *et al.* Focal cortical resection in malformations of cortical development. *Epileptic disorders* 2003; 5(2): 115-23.

36. Serletis, D. *et al.* Tailored unilobar and multilobar resections for orbitofrontal-plus epilepsy. *Neurosurgery* 2014; 75(4): 388-97.
37. Shaefi, S. *et al.* Current status of surgery in the management of epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44(s1): 43-7.
38. Shimizu, H. *et al.* Determination of precise focus distribution and tailored lobectomy in temporal lobe epilepsy. *Stereotactic and functional neurosurgery* 1990; 54(1-8): 46-50.
39. Sindou, M. *et al.* Temporo-mesial epilepsy surgery: outcome and complications in 100 consecutive adult patients. *Acta neurochirurgica* 2006; 148(1): 39-45.
40. Talairach, J. *et al.* Surgical therapy for frontal epilepsies. *Advances in neurology* 1992: 57: 707.
41. Tassi, L. *et al.* Electroclinical, MRI and surgical outcomes in 100 epileptic patients with type II FCD. *Epileptic Disorders* 2012; 14(3): 257-66.
42. Tassi, L. *et al.* Cortical dysplasia: electroclinical, imaging, and neuropathologic study of 13 patients. *Epilepsia* 2001; 42(9): 1112-23.
43. Vadera, S. *et al.* Concomitant use of stereoelectroencephalography (SEEG) and magnetoencephalographic (MEG) in the surgical treatment of refractory focal epilepsy. *Clinical neurology and neurosurgery* 2014; 122: 9-11.
44. Wang, S. *et al.* Ripple classification helps to localize the seizure-onset zone in neocortical epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54(2): 370-76.
45. Wieser, H. G. Selective Amygdalo-Hippocampectomy for Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 1988; 29(s2): S100-S113.
46. Wu, S. *et al.* Role of ictal baseline shifts and ictal high-frequency oscillations in stereo-electroencephalography analysis of mesial temporal lobe seizures. *Epilepsia* 2014; 55(5): 690-8.

Abstract

47. Abisogun, A. *et al.* Stereo-Electroencephalography versus Subdural Grids and Depth Electrode Placements: When to Use Which?. *Neurology* 2014; 82(10 Supplement): P6-335.
48. Aghakhani Y. *et al.* Epilepsy surgery in patients with bilateral independent temporal lobe epilepsy: Can we predict outcome?. *Epilepsy Currents* 2013; 13: 445-6.
49. Alomar, S. A. *et al.* Stereotactic encephalography (SEEG) implantation of the insula; technique and safety in patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 2015; 56: 7.
50. Antony A. *et al.* Functional connectivity in intracranial EEG predicts surgical outcome in intractable temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Currents* 2013; 13: 355-6.
51. Aubert S. *et al.* Epileptogenicity index in bitemporal epilepsy. *Epilepsy Currents* 2011; 11: 1.
52. Babbain, F. *et al.* The added value of intracerebral seeg recordings in the pre-surgical evaluation of refractory focal epilepsy cases. *Epilepsia* 2009; 50: 175-6.
53. Barba C. *et al.* Temporal plus seizures are the main prognostic factor for unfavourable surgical outcome in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Currents* 2015; 15: 164.
54. Barba, C. *et al.* Temporal plus seizures are the main prognostic factor for unfavourable surgical outcome in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 25-6.
55. Bonini, F. *et al.* Neural networks underlying seizures from the motor system: quantification and

	classification from intracerebral recordings. <i>Epilepsia</i> 2011; 52: 19-20.
56.	Cardinale F. <i>et al.</i> Advances in the surgical technique for stereoelectroencephalography (SEEG) in epilepsy surgery: A retrospective analysis of geometrical accuracy and safety for the implantation of 282 intracerebral electrodes. <i>Acta Neurochirurgica</i> 2011; 153(3): 719.
57.	Cardinale, F. <i>et al.</i> Five Hundred Stereoelectroencephalography Procedures for Presurgical Invasive Evaluation of Drug-resistant Epilepsy: Efficiency, Safety, Application Accuracy and Outcome on Seizures. <i>Stereotactic and functional neurosurgery</i> 2013; 91: 15.
58.	Castana L. Multimodal imaging planning for the surgical treatment of epilepsy. <i>Neuroradiology</i> 2015; 57(1): S87-S88.
59.	Chipaux, M. <i>et al.</i> Stereo-electroencephalographic invasive exploration in epileptic children less than 5 years old can successfully lead the surgery. <i>Clinical Neurophysiology</i> 2014; 125: S259.
60.	Chipaux, M. <i>et al.</i> Epilepsy surgery: better outcome in the less than 5 years-old children after STEREO-EEG exploration. <i>Epilepsia</i> 2013; 54: 87-8.
61.	Chipaux, M. <i>et al.</i> Insular and insulo-opercular epilepsy in childhood: Presurgical stereoeeg exploration and surgical outcome. <i>Epilepsia</i> 2014; 55: 176.
62.	Chkhenkeli S. <i>et al.</i> Epileptic focus concept revisited: A system, not a locus. <i>Acta Neurochirurgica</i> 2011; 153(3): 728-9.
63.	Chkhenkeli SA. <i>et al.</i> BI-temporal epilepsy: Could it be surgically treatable? <i>Acta Neurochirurgica</i> 2011; 153(3): 721.
64.	Ciraolo, C. <i>et al.</i> Morbidity and mortality associated to deep electrodes implantation (SEEG) in refractory epilepsy. <i>Epilepsia</i> 2015; 56: 67-8.
65.	Colon, A. J. <i>et al.</i> Stereo-EEG (S-EEG) in the course of presurgical evaluation: results of the first 23 implantations in a Dutch comprehensive epilepsy center. In 30th International Epilepsy Congress 2013; 54 (3): 85.
66.	Comas, B. <i>et al.</i> Prognosis and morbimortality in epilepsy surgery using grid (ECOG) or depth (SEEG) electrodes or both (ECOG plus SEEG). <i>Epilepsia</i> 2013; 54: 290.
67.	Craciun, L. <i>et al.</i> Clinical characteristics and seizure spread patterns of occipital lobe epilepsy in children-an SEEG study. <i>Epilepsia</i> 2015; 56: 29.
68.	Didier S. <i>et al.</i> Simplified frameless stereoelectroencephalography in children: A pediatric series. <i>Child's Nervous System</i> 2015; 31(10): 1909.
69.	Dimova PS <i>et al.</i> Radiofrequency thermocoagulation (RFTC) of ictal onset zone by means of stereoelectroencephalographic (SEEG) electrodes. <i>Epilepsia</i> 2010; 50: 4-5.
70.	Dorfmueller G. <i>et al.</i> Epilepsy surgery: Better outcome in children younger than 5 years of age explored by Stereo-EEG. <i>Child's Nervous System</i> 2013; 29(9): 1722.
71.	Dorfmueller G. <i>et al.</i> Presurgical invasive explorations in childhood epilepsy: Our experience with subdural electrodes and stereo-electroencephalography. <i>Epilepsy Currents</i> 2011; 11: 1.
72.	Fawzi B. <i>et al.</i> The added value of intracerebral seeg recordings in the pre-surgical evaluation of refractory focal epilepsy cases <i>Epilepsy Currents</i> 2011; 11: 1.
73.	Finardi A. <i>et al.</i> Type IIB focal cortical dysplasia: Stable or dynamic malformations of cortical development? <i>Epilepsy Currents</i> 2012; 12: 1.

74. Francione, S. *et al.* Long term follow-up (> 10 years) in a single epilepsy surgery centre: a series of 420 consecutive patients operated on for drug-resistant epilepsy at the " Claudio Munari" Centre. *Epilepsia* 2014; 55: 243.
75. Gonzalez-Martinez JA. *Et al.* Seizure outcome in resective surgery guided by stereo-electroencephalography. Results and impressions from an American epilepsy center. *Epilepsy Currents* 2012; 12: 1.
76. Gonzalez-Martinez JA. *et al.* Invasive monitoring using depth electrodes at a north american center: A prospective study analyzing the feasibility and safety of stereoelectroencephalography (SEEG) in the diagnosis and treatment of intractable epilepsy. *Epilepsy Currents* 2011; 11: 1.
77. Hall J; Robotic-assisted MRI-compatible stereoelectroencephalography: Technique and complications. *Epilepsy Currents* 2015; 15: 346-7.
78. Hupalo, M. *et al.* Utility of the intracranial video-eeg monitoring in presurgical evaluation of patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54: 89.
79. Jean R. *et al.* Are subclinical abnormal gyration patterns, anatomical markers of epileptogenic zones in patients with MRI-negative frontal lobe epilepsy? *Acta Neurochirurgica* 2011; 153(3): 721-2.
80. Job, A.S. *et al.* Epileptogenicity maps of intracerebral HFO ranging from 60 to 100 HZ (HFO60-100) at seizure onset: clinical relevance in epilepsy surgery candidates. *Epilepsia* 2013; 54: 19.
81. Kasumov V.R. *et al.* Neurophysiologic indicators of epileptogenesis and surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2010; 50: 54-5.
82. Kasumov, V. *et al.* Surgical treatment for drug-resistant temporal lobe epilepsy in neurophysiologic peculiarities aspect of early and late epileptogenesis. *Epilepsia* 2011; 52: 190.
83. Khoo H.M. *et al.* Frameless image-guided stereotactic implantation of depth electrodes via craniotomy for presurgical evaluation of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Currents* 2015; 15: 354.
84. Koessler, L. *et al.* Electrical Source Imaging: an aid to localize the epileptogenic zone in the cortical malformations. In 19th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, OHBM 2013 (p. CDR0M).
85. Kubota Y. *et al.* Stereoelectroencephalography (SEEG)-based tailored surgery for medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Currents* 2012; 12: 1.
86. Laghmari M. *et al.* Contribution of seeg in the presurgical evaluation of drug resistant focal epilepsy. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 2012; 90: 28.
87. Liava, A. *et al.* Individually tailored epilepsy surgery in strictly extratemporal localization: outcome predictors in a population of 37 cases with epilepsy onset under 12 years. *Epilepsia* 2011; 52: 193.
88. Maliia, M. D. *et al.* Seizure onset zone functional connectome as revealed by single pulse electrical stimulation in stereoencephalographic studies. *Epilepsia* 2015; 56: 161.
89. Manohar, C. M. *et al.* Complications of stereoelectroencephalography (SEEG) guided adult epilepsy brain surgery: our experience at the Cleveland Clinic. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 2011; 23(4): 406.

90.	Mathon, B. <i>et al.</i> Safety profile of stereotactic depth electrode recordings in drug resistant epilepsy. <i>Epilepsia</i> 2015; 56: 69.
91.	Miller J. <i>et al.</i> Temporal lobe epilepsy in patients with nonlesional MRI and normal memory: An SEEG study <i>Epilepsy Currents</i> 2015; 15: 567.
92.	Mindruta I. <i>et al.</i> Clinical semiology and surgery outcome of seizures originating in the perisylvian operculum based on stereoelectroencephalographic (SEEG) studies. <i>Epilepsy Currents</i> 2013; 13: 215.
93.	Mirzayan, M. J. <i>et al.</i> Application of intraoperative CT angiography for implantation of SEEG electrodes in intractable partial epilepsy patients. <i>Epilepsia</i> 2011; 52: 201-2.
94.	Ochiai, T. <i>et al.</i> Outcome after More Than Two Year of Temporal Lobe Epilepsy Surgery with Stereoeeg. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> 2013; 91: 49.
95.	Procaccini E. <i>et al.</i> Single-center surgical experience with the frameless Robotized Stereotactic Assistant (ROSA) system. <i>Child's Nervous System</i> 2014; 30(4): 741.
96.	Pugnaghi, M. <i>et al.</i> A prominent sensory role of human insula: a stereo-EEG study. <i>Epilepsia</i> 2010; 51: 23-4.
97.	Rikir E; <i>et al.</i> High-resolution EEG combined with electrical source imaging: A substantial aid to localize the epileptogenic zone in malformations of cortical development. <i>Epilepsy Currents</i> 2013; 13: 48.
98.	Serletis, D. <i>et al.</i> Improved Seizure Outcomes in Resections Involving the Orbito-frontal Cortex: Evidence for" Orbito-frontal-plus" Epilepsy. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> 2013; 91: 17.
99.	Sieradzan, K. <i>et al.</i> Robotic stereo EEG in epilepsy surgery assessment. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry</i> 2013; 84(11): e2-e2.
100.	Tandon N. <i>et al.</i> Speed and precision of robotic depth electrode placement for stereotactic EEG. <i>Epilepsy Currents</i> 2015; 15: 563.
101.	Taussig, D. <i>et al.</i> Individually planned invasive presurgical explorations-how to make the best of subdural and multiple depths electrodes. <i>Epilepsia</i> 2009; 50: 51.
102.	Thome U. <i>et al.</i> Meg in pediatric presurgical evaluation: Comparative study with intracranial EEG recordings in children with focal cortical dysplasia. <i>Epilepsy Currents</i> 2015; 15: 556.
103.	Trippel M. <i>et al.</i> Stereotactic implantation of depth electrodes in epileptology. <i>Acta Neurochirurgica</i> 2011; 153(3): 728.
104.	Vadera, S. <i>et al.</i> 180 SEEG After Subdural Grid Placement for Difficult to Localize Epilepsy. <i>Neurosurgery</i> 2012; 71(2): E570.
105.	Vaugier L. <i>et al.</i> Place of stereo electro encephalography after a first failed epilepsy surgery. <i>Epilepsia</i> 2014; 55: 172.
106.	Wasade VS. <i>et al.</i> Long-term post-operative seizure outcome after resective surgery for epilepsy. <i>Epilepsy Currents</i> 2013; 13: 490.
107.	Wheatley M. <i>et al.</i> Depth electrode recording in epilepsy surgery. A five year review. <i>Epilepsy Currents</i> 2011; 11: 1.
108.	Wheatley MB. <i>et al.</i> Safety and efficacy of depth electrode recording (SEEG) in epilepsy surgery: A five year review. <i>Canadian Journal of Neurological Sciences</i> 2010; 37(3): S32.

Participantes
109. Tassi, L. <i>et al.</i> Electroclinical, MRI and neuropathological study of 10 patients with nodular heterotopia, with surgical outcomes. <i>Brain</i> 2005; 128(2): 321-37.
110. Intervención
111. Awad, I. A. <i>et al.</i> Intractable epilepsy and structural lesions of the brain: mapping, resection strategies, and seizure outcome. <i>Epilepsia</i> 1991; 32(2): 179-86.
112. Placantonakis, D. G. <i>et al.</i> Bilateral intracranial electrodes for lateralizing intractable epilepsy: efficacy, risk, and outcome. <i>Neurosurgery</i> 2010; 66(2): 274-83.
113. Saint-Hilaire, J. M. <i>et al.</i> Relative localizing value of common tests used in the preoperative investigation of epileptic patients. <i>Canadian Journal of Neurological Sciences/Journal Canadien des Sciences Neurologiques</i> 1991; 18(S4): 598-600.
114. Tanriverdi, T. <i>et al.</i> Morbidity in epilepsy surgery: an experience based on 2449 epilepsy surgery procedures from a single institution: clinical article. <i>Journal of neurosurgery</i> 2009; 110(6): 1111-23.
115. Taussig, D. <i>et al.</i> Stereo-electroencephalography (SEEG) in children surgically cured of their epilepsy. <i>Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology</i> 2016; 46(1): 3-15.
Medidas de resultado
116. Guye, M. <i>et al.</i> The role of corticothalamic coupling in human temporal lobe epilepsy. <i>Brain</i> 2006; 129(7): 1917-28.
117. Ortler, M. <i>et al.</i> Frame-based vs frameless placement of intrahippocampal depth electrodes in patients with refractory epilepsy: a comparative in vivo (application) study. <i>Neurosurgery</i> 2011; 68(4): 881-7.
118. Pugnaghi, M. Features of somatosensory manifestations induced by intracranial electrical stimulations of the human insula. <i>Clinical Neurophysiology</i> 2011; 122(10): 2049-58.
119. Rektor, I. <i>et al.</i> A SEEG study of ERP in motor and premotor cortices and in the basal ganglia. <i>Clinical Neurophysiology</i> 2003; 114(3): 463-71.
120. Thivard, L. <i>et al.</i> Interictal diffusion MRI in partial epilepsies explored with intracerebral electrodes. <i>Brain</i> 2006; 129(2): 375-85.
121. Wieser, H. G. <i>et al.</i> Comparative value of spontaneous and chemically and electrically induced seizures in establishing the lateralization of temporal lobe seizures. <i>Epilepsia</i> 1979; 20(1): 47-59.
122. Wieser, H. G. <i>et al.</i> Clinical and Chronotopographic Psychomotor Seizure Patterns (SEEG Study with Reference to Postoperative Results). <i>Acta Neurochir Suppl (Wien)</i> . 1980;30:103-12.
No disponible
123. Ciganek L. <i>et al.</i> Stereotaxic treatment of the epilepsies: methods and preliminary results <i>Scripta Medica Facultatum Medicinae Universitatum Brunensis Purkynianae</i> , 1973; 46(7): 429-35.
124. Worthington, C. Surgical management of epilepsy: invasive monitoring and temporal lobectomy. <i>Journal of the South Carolina Medical Association</i> 1992; 88(5): 241-44.

Anexo 6. Tablas de evidencia de los estudios incluidos

Detalles del estudio	Cossu M, 2015		
	Diseño: Retrospectivo		
	País/región: Italia/ Milán		
	Subgrupos evaluados: NI		
Participantes	Población: Adultos/ niños		
	Nº de pacientes: 89		Nº hombres (%): 49 (55,06)
	Edad media (rango): 26,7 (2-49)		
	Duración de la epilepsia: 15,4 años		
	Tipo de epilepsia	Epilepsia focal particularmente compleja y resistente a fármacos: 89	
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI: 43		
	Pacientes con cirugía previa: NI		
Detalles del EEG	Pruebas previas: RM estructural, RM funcional, TAC, PET		
	Método de implantación de electrodos: La colocación de los electrodos estereotáctica se realiza con el paciente bajo anestesia general. Se utilizó un marco Talairach y un robot pasivo portaherramientas (Neuromate, Renishaw Mayfield SA). Un número variable de electrodos multicontacto (<i>Microdeep intracerebral electrodes</i> , D08 [Dixi Medical], o <i>Depth Electrodes Range</i> 2069 [Alcis]) se colocaron y se avanzó a los objetivos deseados, después de atornillar una clavija hueca en el cráneo y fijarlo mediante una tapa de plástico.		
	Localización de la implantación: NI, si hablan de localización de la zona epileptógena temporal y extratemporal		
	Orientación de la implantación: NI		
	Nº total de electrodos implantados: NI		
	Electrodos implantados por paciente:		Media: 13,9±2,6 Rango: 4-21
	Tiempo quirúrgico de implantación:		Media: NI Rango: NI
	Tiempo electrodos implantados:		Media: NI Rango: NI
	Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía	Elegibles para cirugía: 67
Intervenidos: 51			
Rechazaron cirugía: 5			
No elegibles para cirugía: 22			
Esperando cirugía: NA			
Perdidos: NA			
Tipo de cirugía realizada		NI	
Duración seguimiento post-cirugía:		Seguimiento mínimo 1 año Rango: NI	
Termocoagulación por radiofrecuencia	Elegibilidad para la Termocoagulación	Definición de buen resultado cirugía: % disminución de la frecuencia de las crisis	
		Elegibles para Termo: 89	
		Intervenidos: 89	
		Rechazaron Termo: NA	
		No elegibles para Termo: 0	

			Esperando Termo: NA
			Perdidos: NA
	Tipo de termocoagulación		Por radiofrecuencia
	Duración seguimiento post-termocoagulación		Media: NI Rango: NI
	Definición de buen resultado termocoagulación		NI
Resultados	Localización de la zona epileptógena		NI
	Resultado Termocoagulación Seguimiento/ n° evento/ total		Engel I - libre de convulsiones/ ≥12 meses/ 3/ 22 Beneficio sostenido/ ≥12 meses/ 6/ 22 Beneficio transitorio (mejoría inicial y luego regresar a la línea de base)/sin mejoría/ ≥12 meses/ 13/ 22
	Resultado Termocoagulación+ cirugía Seguimiento/ n° evento/ total		Engel I - libre de convulsiones/ ≥12 meses/ 13/ 67 Beneficio sostenido/ ≥12 meses/ 3/ 67 Beneficio transitorio (mejoría inicial y luego regresar a la línea de base)/sin mejoría/ ≥12 meses/ 51/ 67
	N° pacientes con complicaciones	EEEG	1 Complicación neurológica permanente, debilidad motora de 89 pacientes en seguimiento ≥12 meses
			1 Complicación neurológica permanente, por cambio sensorial, de 89 pacientes en seguimiento ≥12 meses
			1 Complicación neurológica transitoria, debilidad motora, se resolvió en varias semanas de 89 pacientes en seguimiento ≥12 meses
		11 Complicaciones neurológicas: entrar en estatus epiléptico tras la inserción de la SEEG, , de 89 pacientes en seguimiento ≥12 meses	
		4 Complicaciones por dolor durante el procedimiento de 89 pacientes en seguimiento ≥12 meses	
		1 Complicación por edema cerebral en paciente con déficit neurológico permanente, resuelto con tratamiento médico, de 89 pacientes en seguimiento ≥12 meses	
		Totales	N° pacientes con complicaciones: 19
NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa			

Detalles del estudio	Munari, 1994	
	Diseño: Prospectiva	
	País/región: Francia/ Grenoble	
	Subgrupos evaluados: No	
Participantes	Población: Niños y adultos	
	N° de pacientes: 70	N° hombres (%): 43 (61,42)
	Edad media (rango): 25,2 años (NI)	
	Duración de la epilepsia: 15,7 años	
	Tipo de epilepsia	Epilepsia criptogénica (35) Epilepsia sintomática (35)
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI: 36	
	Pacientes con cirugía previa: NI	

Detalles del EEG	Pruebas previas: EEG; TAC craneal, RMI, video-EEG, Wada test, neuroradiología estereotóxica (con o sin biopsia seriada)		
	Método de implantación de electrodos: Técnica estereotóxica convencional, con dispositivo de robot.		
	Localización de la implantación: Bilateral(10), de estos predominantemente temporales en (6), frontales en (3) y central en (1); Unilaterales (60), en el hemisferio dcho (46) y en el izdo (14)		
	Orientación de la implantación: Ortogonal, lateral y oblicua		
	Nº total de electrodos implantados: 714		
	Electrodos implantados por paciente:	Media: 10,2	Rango: 5-13
	Tiempo quirúrgico de implantación:	Media: NI	Rango: NI
	Tiempo electrodos implantados:	Media: NI	Rango: NI
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía		Elegibles para cirugía: 69
			Intervenidos: 60
			Rechazaron cirugía: NI
			No elegibles para cirugía: 1
			Esperando cirugía: NI
			Perdidos: NI
	Tipo de cirugía realizada	Resección cortical, en pacientes con exploración esencialmente unilobar, temporal (29),frontal (8), central (1). En pacientes sin predominancia unilobar Fronto temporal (1), frontoparietal (2), Fronto-temporo-parietal (16) y temporo-parieto-occipital (3)	
	Duración seguimiento post-cirugía:	Media: NI	Rango: NI
	Definición de buen resultado cirugía: NI		
Resultados	Localización de la zona epileptóxena		NI
	Nº pacientes con complicaciones:	Radiofrecuencia	1/135 Hematoma epidural 1/135 Hematoma intracerebral 3/135 trombosis surales de los cuales, 2/135 presentaron también embolia pulmonar
			Totales
		NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa	

Detalles del estudio	Nowell M, 2014		
	Diseño: Prospectiva		
	País/región:Reino Unido/ Inglaterra		
	Subgrupos evaluados: No		
Participantes	Población: Adultos		
	Nº de pacientes: 22		Nº hombres (%): 14 (63,63)
	Edad media (rango): 32,6 años (18-55 años)		
	Duración de la epilepsia: 19,5 años		
	Tipo de epilepsia	Epilepsia focal refractaria a fármacos	
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI: NI		
	Pacientes con cirugía previa:		
Detalles del EEG	Pruebas previas: NI		
	Método de implantación de electrodos: NI		
	Localización de la implantación: NI		

	Orientación de la implantación: NI			
	Nº total de electrodos implantados: 187			
	Electrodos implantados por paciente:	Media: NI	Rango: NI	
	Tiempo quirúrgico de implantación:	Media: 137 min	Rango: 80 min.-167 min.	
	Tiempo electrodos implantados:	Media: NI	Rango: NI	
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía	Elegibles para cirugía:16		
		Intervenidos: NI		
		Rechazaron cirugía: NI		
		No elegibles para cirugía: 6		
		Esperando cirugía: NI		
	Tipo de cirugía realizada	Perdidos: NI		
		NI. 16 pacientes se les ofrece cirugía cortical resectiva		
		Duración seguimiento post-cirugía:	Media: NI	Rango: NI
		Definición de buen resultado cirugía: NI		
		Nº pacientes con complicaciones	EEEG	12/187 por mal posicionamiento de los electrodos
Cirugía	1/16 hematoma intracerebral 1/16 otras complicaciones: dolor torácico			
Totales	14			
NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa				

Detalles del estudio	Serletis D, 2014		
	Diseño: Prospectiva		
	País/región: EEUU/ Ohio		
	Subgrupos evaluados: No		
Participantes	Población: Adultos y niños		
	Nº de pacientes: 200		Nº hombres (%): 94 (47)
	Edad media (rango): 32 años (3-69 años)		
	Duración de la epilepsia: NI		
	Tipo de epilepsia	Epilepsia focal (200)	
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI:		
	Pacientes con cirugía previa: 58 pacientes han sido intervenidos previamente de cirugía de epilepsia		
Detalles del EEG	Pruebas previas: Video-EEG RMI,PET, ictal SPECT, y estudios neuropsicológicos.		
	Método de implantación de electrodos: <i>The Leksell stereotactic frame</i> (Elekta, Stockholm, Sweden) se aplicó utilizando la técnica convencional en los primeros 122 pacientes, y en los 78 restantes se utilizó la técnica guiada mediante robot con el dispositivo estereotáctico ROSA		
	Localización de la implantación: Bilateral 84, hemisferio derecho 60 y hemisferio izquierdo 56. Durante la misma hospitalización se llevó a cabo un 2º procedimiento de implantación de electrodos adicionales en 5 pacientes, para mejorar la localización de la EZ.		
	Orientación de la implantación:		
	Nº total de electrodos implantados: 2663		
	Electrodos implantados por paciente:	Media: NI	Rango: NI

	Tiempo quirúrgico de implantación:		Media: NI	Rango: NI
	Tiempo electrodos implantados:		Media: 9 días	Rango: NI
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía		Elegibles para cirugía: 134	
			Intervenidos: 90	
			Rechazaron cirugía: NI	
			No elegibles para cirugía: NI	
			Esperando cirugía: NI	
			Perdidos: NI	
	Tipo de cirugía realizada		Lobectomía (56),Resección cortical (33) y amigdalohipocampectomía (1)	
	Duración seguimiento post-cirugía:		Media: 2,4 años	Rango: 6 semanas a 12 meses, cada año pero no da límite de años de seguimiento
Definición de buen resultado cirugía: Escala Engel				
Resultados	Resultado cirugía/ Seguimiento/ n° evento/ total		Engel I / ≥12 meses (media 2,4)/ 61/ 90 Engel II / ≥12 meses (media 2,4)/ 14/ 90 Engel III / ≥12 meses (media 2,4)/ 9/ 90 Engel IV / ≥12 meses (media 2,4)/ 6/ 90	
	N° pacientes con complicaciones/ Seguimiento/ n° evento/ total	Cirugía	1 muerte/ ≥12 meses (media 2,4)/ 1 hemorragia: hematoma subdural/ ≥12 meses (media 2,4)/ 1 hemorragia: hematoma intracerebral/ ≥12 meses (media 2,4)/ 1 complicación neurológica transitoria: cambios sensoriales/≥12 meses (media 2,4)/ 1 infección: superficial/ ≥12 meses (media 2,4)/ Otras complicaciones: 1 problema cardíaco, 1 trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, 1 infección tracto urinario, y 1 gastroenteritis por C. difficile /≥12 meses (media 2,4)/	
	Totales		N° pacientes con complicaciones: 10	
NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa				

Detalles del estudio	Taussig B, 2014		
	Diseño: Retrospectivo		
	País/región: Francia / Paris		
Participantes	Población: Niños		
	Nº de pacientes: 65		Nº hombres (%): NI
	Edad media (rango): 98,6 meses (20-205 meses)		
	Duración de la epilepsia: 29,8 meses		
	Tipo de epilepsia		Epilepsia focal resistente a fármacos (65)
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI: NI		
	Pacientes con cirugía previa: NI		
Detalles del EEG	Pruebas previas: Video-EEG, RMI, PET, ictal SPECT, y estudios neuropsicológicos. Estimulación eléctrica		
	Método de implantación de electrodos:		
	Localización de la implantación: 9 bilaterales		
	Orientación de la implantación: NI		
	Nº total de electrodos implantados: NI		

	Electrodos implantados por paciente:		Media: 11	Rango: 8 a 14
	Tiempo quirúrgico de implantación:		Media: NI	Rango: NI
	Tiempo electrodos implantados:		Media: 5,4 días	Rango: 2-19 días
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía	Elegibles para cirugía: 51		
		Intervenidos: 51		
		Rechazaron cirugía: NI		
		No elegibles para cirugía: 14		
		Esperando cirugía: NI		
		Perdidos: NI		
	Tipo de cirugía realizada		Resección cortical en lóbulo frontal (10), en lóbulo parietal (9), lóbulo temporal (7), más resección insular (10), resección multilobar (12), desconexión hamartoma hipotalámico (2) y hemisferectomía (1)	
	Duración seguimiento post-cirugía:		Media: 24 meses	Rango: 12 - 53 meses
Definición de buen resultado cirugía: Escala Engel				
Resultados	Resultado cirugía/ Seguimiento/ nº evento/ total		Engel I / 24 meses/ 34/ 51 Engel II y III/ 24 meses/ 8/ 51 Engel IV / 24 meses/ 9/ 51	
	Nº pacientes con Complicaciones	EEEG	NI	
		Cirugía	NI	
		Totales	NI	
NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa				

Detalles del estudio	Gonzalez-Martinez J, 2013		
	Diseño: Prospectiva		
	País/región: EEUU/ Cleveland		
	Subgrupos evaluados: No		
Participantes	Población: Adultos y niños		
	Nº de pacientes: 100, incluye 17 niños		Nº hombres (%): 54 (54)
	Edad media (rango): 32 años (5-68 años)		
	Duración de la epilepsia: 15 años		
	Tipo de epilepsia		Epilepsia focal resistente a fármacos (100)
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI: NI		
	Pacientes con cirugía previa: 20 pacientes tenían cirugías y/o otras pruebas no invasivas previas con electrodos y tiras subdurales, y rara vez en combinación con los profundos; que no indicaron un patrón ictal no definido, y sin mejoría de las crisis comiciales, después de la resección quirúrgica.		
	Detalles del EEG	Pruebas previas: Video EECG monitorización, RMI patológica,	
Método de implantación de electrodos: The Leksell stereotactic frame (Elekta, Stockholm, Sweden) se aplicó utilizando la técnica convencional			
Localización de la implantación: Bilateral 16, hemisferio derecho 23 y hemisferio izquierdo 14			
Orientación de la implantación: 1269 electrodos fueron insertados de forma ortogonal, en relación al plano sagital. Los 41 restantes se implantaron con orientación oblicua			
Nº total de electrodos implantados: 1310			
Electrodos implantados por paciente:		Media: 13 Rango: (7-22)	
Tiempo quirúrgico de implantación:		Media: NI Rango: NI	

	electrodos	Media: NI	Rango: NI
	Tiempo implantados:		
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía	Elegibles para cirugía: 75	
		Intervenidos: 75	
		Rechazaron cirugía: NI	
		No elegibles para cirugía: 25	
		Esperando cirugía: NI	
		Perdidos: NI	
	Tipo de cirugía realizada	Resecciones temporales (22) y extratemporales (31), Unilobular (22) y multilobular (9), éstas incluyen frontotemporales (5), frontoinsulares (2) y (2) insuloperisilvianas	
	Duración seguimiento post-cirugía:	Media: 15 meses	Rango: 12-36 meses
	Definición de buen resultado cirugía: Sin convulsiones		
Resultados	Localización de la zona epileptógena Seguimiento/ n° evento/ total		NA/ 96/ 100
	Resultado cirugía Seguimiento/ n° evento/ total		Control completo de las convulsiones: 17 meses/ 33/ 53
	Complicaciones Seguimiento/ n° evento/ total	EEEG	Hemorragia: hematoma subdural: 17 meses/ 1/ 1 Hemorragia: hematoma intracerebral: 17 meses/ 2/ 100
		Totales	N° pacientes con complicaciones:3
NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa			

Detalles del estudio	Taussig D, 2012		
	Diseño: Retrospectivo		
	País/región: Francia / Paris		
	Objetivo: La mejora en la precisión de la delimitación de la zona epileptógena		
	Subgrupos evaluados: NI		
Participantes	Población: Niños		
	Nº de pacientes: 26	Nº hombres (%): 16 (61,54)	
	Edad media (rango): 21,8 meses (5- 85 meses)		
	Duración de la epilepsia: NI		
	Tipo de epilepsia	Epilepsia focal resistente a fármacos (26)	
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI: 25		
	Pacientes con cirugía previa:		
Detalles del EEG	Pruebas previas: Video-EEG, RMI, PET, ictal SPECT, y estudios neuropsicológicos.		
	Método de implantación de electrodos: NI		
	Localización de la implantación: NI		
	Orientación de la implantación: NI		
	Nº total de electrodos implantados: NI		
	Electrodos implantados por paciente:	Media: NI	Rango: NI
	Tiempo quirúrgico de implantación:	Media: NI	Rango: NI
	Tiempo electrodos implantados:	Media: 5 días	Rango: 3-14 días

Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía	Elegibles para cirugía: 25		
		Intervenidos: 25		
		Rechazaron cirugía: NI		
		No elegibles para cirugía: 1		
		Esperando cirugía: NI		
Detalles de la cirugía	Tipo de cirugía realizada	Perdidos: NI		
		Resección cortical en (21), en 1 paciente se lleva a cabo una desconexión , en otros 2 se combina desconexión y resección, y en otro resección cortical asociada a una transección múltiple subapial del cortex funcional. La cirugía en (12) pacientes en lóbulo frontal, (6) en lóbulo parietal, (1) lóbulo temporal, y (2) lóbulo occipital. (4) multilobular en 3 temporoparietooccipital y en 1 parietooccipital		
		Duración seguimiento post-cirugía:	Media: 51 meses	Rango: 4-110 meses
		Definición de buen resultado cirugía: Escala Engel.		
Resultados	Resultado cirugía Seguimiento/ nº evento/ total		Engel I/ 51 meses/ 17/ 25 Engel II/ 51 meses/ 0/ 25 Engel III/ 51 meses/ 5/ 25 Engel IV/ 51 meses/ 3/ 25	
	Nº pacientes con complicaciones Seguimiento/ nº evento/ total	EEEG	NI	
		Cirugía	Hemorragia: hematoma subdural/ 51 meses/ 1/ 25 Complicaciones neurológicas permanentes: debilidad motora/ 51 meses/ 3/ 25 Complicaciones neurológicas permanentes: cambios sensoriales/ 51 meses/ 2/ 12 Complicaciones neurológicas: entrar en estatus epiléptico tras la inserción de la SEEG/ 51 meses/ 1/ 26	
		Totales	Nº pacientes con complicaciones: 7	

NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa

Detalles del estudio	Desai A, 2011	
	Diseño: Retrospectivo	
	País/región: EEUU / New Hampshire	
	Objetivo: Pacientes en los que se sospecha la implicación de la insula en la generación de sus crisis convulsivas	
	Subgrupos evaluados: NI	
Participantes	Población: Adultos (> 19 años)	
	Nº de pacientes: 20	Nº hombres (%): 7 (35)
	Edad media (rango): 36 años (19-58 años)	
	Duración de la epilepsia: NI	
	Tipo de epilepsia	Epilepsia focal refractaria a fármacos en los que se sospecha implicación insular durante las crisis epilépticas (20)
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI: NI	
	Pacientes con cirugía previa: NI	
Detalles del EEG	Pruebas previas: Video-EEG, RMI, PET en 11 pacientes, ictal SPECT, y estudios neuropsicológicos.	
	Método de implantación de electrodos: La técnica de implantación de electrodos SEEG se realizó con electrodos profundos (ADTECH e Integra) en varias longitudes y número de contactos, dependiendo de la región específica del cerebro. Los electrodos se implantaron con la técnica estereotáctica convencional.	
	Localización de la implantación: Insula	

Detalles de la cirugía	Orientación de la implantación: Oblicua frontal			
	Nº total de electrodos implantados: 154			
	Electrodos implantados por paciente:		Media: 7,7 Rango: NI	
	Tiempo quirúrgico de implantación:		Media: NI Rango: NI	
	Tiempo electrodos implantados:		Media: NI Rango: NI	
	Elegibilidad para la cirugía	Elegibles para cirugía: 14		
		Intervenidos: 14		
		Rechazaron cirugía: 0		
		No elegibles para cirugía: 6		
		Esperando cirugía: NI		
		Perdidos: NI		
Tipo de cirugía realizada		Resección lóbulo frontal (9),3 dchas y 6 izdas, (4) en lóbulo temporal, 1 dcha y 3 izdas, (1) resección frontotemporal dcha se llevó a cabo en otro paciente		
Duración seguimiento post-cirugía:		Media: 36,4 meses	Rango: 7- 92 meses	
Definición de buen resultado cirugía: Escala Engel.				
Resultados Seguimiento/ nº evento/ total	Localización de la zona epileptógena		NI	
	Decisión cirugía		NI	
	Resultado cirugía		Engel I/ 32.9 meses/ 0/14 Engel II/ -/ 1/ 14 Engel III -/ 3/ 14 Engel IV/ -/ 0/ 14	
	Nº pacientes con complicaciones Seguimiento/ nº evento/ total	EEEG	NI	
		Cirugía	Complicaciones neurológicas permanentes: cambios sensoriales 1/ 20 SEEG: Eliminación accidental de los electrodos 1/ 20 Complicaciones neurológicas transitorias 2/ 14	
			Totales	Nº pacientes con complicaciones: 4
NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa				

Detalles del estudio	Van Gompel JJ, 2010		
	Diseño: Retrospectivo		
	País/región: EEUU / Minnessota		
	Objetivo: La localización precisa de la zona epileptógena, pues los resultados obtenidos en las pruebas no invasivas no son aclaratorios ni concluyentes.		
	Subgrupos evaluados: NI		
Participantes	Población: Adultos y 3 niños (<18 años)		
	Nº de pacientes: 41		Nº hombres (%): 21 (51,22)
	Edad media (rango): 33 ± 12 años (8 –62 años)		
	Duración de la epilepsia: NI		
	Tipo de epilepsia	Epilepsia intratable	
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI: NI		
	Pacientes con cirugía previa: 11		
Detalles del EEG	Pruebas previas: EEG, Video-EEG, RMI, PET, ictal SPECT y estudios neuropsicológicos.		
	Método de implantación de electrodos: Se sometió a todos los pacientes a implantación de electrodos profundos y electrodos subdurales. Se les divide en 2		

grupos A y B, dependiendo de la técnica utilizada, Técnica A y Técnica B respectivamente. La técnica de implantación de electrodos SEEG se realizó con electrodos profundos (ADTECH e Integra) en varias longitudes y número de contactos, dependiendo de la región específica del cerebro. Los 8 electrodos profundos se implantaron bilateralmente en 22 pacientes y en 4 más de manera unilateral; con la técnica estereotáctica convencional en el grupo A antes de colocar los electrodos subdurales utilizando el marco COMPASS (COMPASS International Inc.). Con respecto al grupo B se implantaron 4 electrodos profundos después de implantarse los electrodos superficiales utilizando el dispositivo Stealth de Medtronic para guiar e introducir los electrodos, esto se realiza en 15 pacientes, y se colocan 4 electrodos profundos más en 4 pacientes seleccionados.				
Localización de la implantación: Hemisferio Dcho: 26 (63%) Grupo A: 16/ Grupo B: 10; Hemisferio Izdo: 15 (37%) Grupo A: 10/ Grupo B: 5 ; L. frontal: 23 (56%) Grupo A: 13/ Grupo B: 10 L. temporal 41 (100%) Grupo A: 26/ Grupo B: 15 L subtemporal: 39 (95%) Grupo A: 25/ Grupo B: 14 L. parietal: 11 (27%) Grupo A: 7 / Grupo B: 4				
Orientación de la implantación: Longitudinal y ortogonal				
Nº total de electrodos implantados: NI				
Electrodos implantados por paciente:		Media: 55 ± 23	Rango: (32–144)	
Tiempo quirúrgico de implantación:		Media: 297	Rango: 297 ± 18 min	
Tiempo electrodos implantados:		Media: 8 ± 4	Rango: 2–24 días	
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía		Elegibles para cirugía: 41	
			Intervenidos: 25 (3 radiocirugía)	
			Rechazaron cirugía: 0	
			No elegibles para cirugía: 0	
			Esperando cirugía: 1	
			Perdidos: 0	
	Tipo de cirugía realizada		Resección	
	Duración seguimiento post-cirugía:		Media: Total: 49 ± 5 meses Grupo A: 58 ± 6 meses Grupo B: 32 ± 7 meses Rango: NI P <0.01	
Definición de buen resultado cirugía: Escala Engel.				
Resultados	Localización de la zona epileptógena Seguimiento/ nº evento/ total		NI/ 31/ 41	
	Resultado cirugía Seguimiento/ nº evento/ total		Engel I/ 49 ± 5 meses / 16/ 27 Engel II/ 49 ± 5 meses / 5/ 27 Engel III/ 49 ± 5 meses / 0/ 27 Engel IV/ 49 ± 5 meses / 6/ 27	
	Nº pacientes con complicaciones Seguimiento/ nº evento/ total	EEEG	Complicaciones neurológicas: entrar en estatus epiléptico tras la inserción de la SEEG/ 49 meses (± 5)/ 1/ 26	
		Cirugía	1 Infección: superficial postquirúrgica/ 49 meses (± 5)/ 1/ 26	
		Totales	Nº pacientes con complicaciones: 2	
NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa				

Detalles del estudio	Aubert, 2009	
	Diseño: Retrospectivo	
	País/región: Francia/Marsella	
	Subgrupos evaluados: NI	
Participantes	Población: Adultos y 11 niños (<18 años)	
	Nº de pacientes: 36	Nº hombres (%): 15 (41,67)
	Edad media (rango): 25,8 años (6,5-50 años)	

Detalles del EEG	Duración de la epilepsia: 19,2±10 años (rango: 2-45)		
	Tipo de epilepsia	Epilepsia focal con hallazgos neuroradiológicos sugestivos de displasia cortical focal o pacientes con RMI sin lesión cuyo examen patológico de la muestra quirúrgica condujo al diagnóstico de displasia cortical focal	
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI: 22/30 (73,3%)		
	Pacientes con cirugía previa: NI		
	Pruebas previas: pruebas neuropsicológicas, RMI de rutina, electroencefalografía de superficie		
	Método de implantación de electrodos: De acuerdo al método estereotáctico de Talairach		
	Localización de la implantación: NC		
	Orientación de la implantación: NI		
	Nº total de electrodos implantados: NI		
	Electrodos implantados por paciente:	Media: 7,5	Rango: NI
	Tiempo quirúrgico de implantación:	Media: NI	Rango: NI
	Tiempo electrodos implantados:	Media: NI	Rango: NI
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía	Elegibles para cirugía: 29	
		Intervenidos: 21	
		Rechazaron cirugía: 0	
		No elegibles para cirugía: 1 (cirugía contraindicada)	
		Esperando cirugía: NI	
		Perdidos: NI	
	Tipo de cirugía realizada	Cortectomía (22), Lobectomía (3)	
	Duración seguimiento post-cirugía:	Media: 4,22 años	Rango: 1-7 años
Definición de buen resultado cirugía: Escala Engel.			
Resultados	Localización de la zona epileptógena Seguimiento/ nº evento/ total	NI/ 30/ 30	
	Resultado cirugía Seguimiento/ nº evento/ total	NI/ 18/ 23 Engel I/ 4,1 años (min 6 meses - max 7 años)/ 13 (1a) 1 (1b)/ 23 Engel II/ 4,1 años (min 6 meses - max 7 años)/ 4/ 23 Engel III/ 4,1 años (min 6 meses - max 7 años)/ 3/ 23 Engel IV/ 4,1 años (min 6 meses - max 7 años)/ 2/ 23	
	Nº pacientes con complicaciones Seguimiento/ nº evento/ total	EEEG	NI
		Cirugía	NI
		Totales	NI
	NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa		

Detalles del estudio	Catenioix H, 2008		
	Diseño: Prospectiva		
	País/región: Francia/Lyon		
	Subgrupos evaluados: NI		
Participantes	Población: Adultos y 5 niños (< 18 años)		
	Nº de pacientes: 41	Nº hombres (%): 25 (60,98)	

	Edad media (rango): 28±8,6 (8-46 años)		
	Duración de la epilepsia: NI		
	Tipo de epilepsia	Criptogénica (13), esclerosis hipocampal (6), displasia cortical (19), postraumática (1) y heterotopia (2)	
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI:		
	Pacientes con cirugía previa:		
Detalles del EEG	Pruebas previas: EEG, RM de alta resolución, PET FDG, y a veces SPECT ictal e interictal.		
	Método de implantación de electrodos: Se realizaron los procedimientos sin anestesia, los electrodos SEEG (Dixi médicos, Besançon, Francia) estaban conectados a un sistema generador de lesión por radiofrecuencia (Radiónica Medical Products, Burlington, MA). La técnica de implantación de electrodos SEEG se realizó de acuerdo al método estereotáxico de Talairach.		
	Localización de la implantación: Bilateral (15), hemisférico derecho (15) y hemisférico izquierdo (11)		
	Orientación de la implantación: NI		
	Nº total de electrodos implantados: 483		
	Electrodos implantados por paciente:	Media: 12	Rango: 7-15
	Tiempo quirúrgico de implantación:	Media: NI	Rango: NI
	Tiempo electrodos implantados:	Media: NI	Rango: NI
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía	Elegibles para cirugía: 41	
		Intervenidos: 27 No identifica resultados de los pac. Criptogénicos por separado.	
		Rechazaron cirugía: 7	
		No elegibles para cirugía: 0	
		Esperando cirugía: NI	
		Perdidos: NI	
	Tipo de cirugía realizada	Lobectomía temporal anterior (5/21), resección del área motora suplementaria (1/21), polectomía - amigdalectomía (3/21), amigdalohipocampectomía - circunvolución del hipocampo (1/21), lobectomía temporal anterior, lobectomía temporal lateral (3/21), resección opérculo frontal (1/21), amigdalectomía - giro temporal superior - circunvolución temporal media - circunvolución temporal inferior - giro fusiforme (1/21), resección occipital lateral (1/21), resección posterior giro temporal superior (1/21), polectomía - resección anterior giro temporal superior (1/21), resección posterior circunvolución temporal media (1/21), Resección anterior circunvolución frontal media circunvolución frontal media (1/21), resección posterior circunvolución frontal superior (1/21)	
	Duración seguimiento post-cirugía:	Media: 19 (media= 25±21)	Rango: 4-72
	Definición de buen resultado cirugía: Escala Engel		
	Resultado cirugía Seguimiento/ nº evento/ total	Engel I/ 43 ± 18meses / 19/ 21 Engel II/ 43 ± 18meses / 1/ 21 Engel III/ 43 ± 18meses / 1/ 21 Engel IV/ 43 ± 18meses / 0/ 21 Mejora 0%/ 19 meses/ 20/ 41 Mejora 30%/ 19 meses/ 1/ 41 Mejora 50%/ 19 meses/ 7/ 41 Mejora 60%/ 19 meses/ 1/ 41 Mejora 70%/ 19 meses/ 3/ 41 Mejora 80%/ 19 meses/ 5/ 41 Mejora 95%/ 19 meses/ 3/ 41 Libre de convulsiones/ 19 meses/ 1/ 41	
	Resultado termocoagulación Seguimiento/ nº evento/ total		

	Nº pacientes con complicaciones Seguimiento/ nº evento/ total	Termocoagulación	Complicaciones neurológicas transitorias: debilidad/ 19 meses/ 1/ 41 Complicaciones neurológicas transitorias: cambios sensoriales: 19 meses/ 2/ 41
		Totales	3
NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa			

Detalles del estudio	Afif A, 2008		
	Diseño: Retrospectivo		
	País/región: Francia/ Grenoble		
	Objetivo: Verificar la sospecha de la implicación de la Insula con las otras zonas del córtex cerebral en el desarrollo de las crisis comiciales, y la implicación de áreas elocuentes y con funciones vitales en las posibles zonas de resección quirúrgica. La evaluación más precisa de la correlación entre la lesión anatómica (si existe) y la zona epileptógena.		
Participantes	Subgrupos evaluados: NI		
	Población: Adultos y 7 niños (<18 años)		
	Nº de pacientes: 30	Nº hombres (%): 18 (60)	
	Edad media (rango): 28 ±13,2 años (7- 53 años)		
	Duración de la epilepsia: 20 ± 11 años		
	Tipo de epilepsia	E. temporal (10), E. temporofrontal (14) y E. Frontal (6).	
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI: 80%		
Detalles del EEG	Pacientes con cirugía previa: NI		
	Pruebas previas: Video-EEG , RMI,TAC, y estudios neuropsicológicos.		
	Método de implantación de electrodos: La técnica de implantación de electrodos SEEG se realizó con electrodos profundos (DIXI, Besaçon, Francia) en varias longitudes y número de contactos, dependiendo de la región específica del cerebro. Los electrodos se implantaron con la técnica estereotáctica convencional Neuromate Integrated Surgical systems, Lyon Francia.Los electrodos (DIXI; Besançon, Francia) tenían un diámetro de 0,8 mm y que comprende 10 a 18 cables de 2 mm de longitud y 1,5 mm, dependiendo de la región objetivo. Uno solo electrodo, por tanto, realiza un muestreo de diferentes regiones a lo largo de su trayectoria y, con respecto a los electrodos colocados en la insula, el muestreo se amplía de la corteza insular para ser evaluado.		
	Localización de la implantación: Unilateral (25) y bilateral (5), en el cortex de la Insula lado dcho (19) y el izdo (16). Se implantan (2) electrodos en tres pacientes en la Insula.		
	Orientación de la implantación: Oblicua (74) Ortogonal (337) y en la Insula se exploró con (35) oblicuos		
	Nº total de electrodos implantados: 411		
	Electrodos implantados por paciente:	Media: 13,7	Rango: NI
	Tiempo quirúrgico de implantación:	Media: NI	Rango: NI
	Tiempo electrodos implantados:	Media: NI	Rango: NI
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía	Elegibles para cirugía: 29	
		Intervenidos: 27	
		Rechazaron cirugía: 1	
		No elegibles para cirugía: 1	
		Esperando cirugía: NI	
		Perdidos: 0	

	Tipo de cirugía realizada		Lóbulo temporal (17), lóbulo frontal (4), resección temporofrontal en (3), y resección temporofrontal asociada a extirpación de la parte anterior de la Insula (2) y resección completa de la Insula en (1) pacientes.	
	Duración seguimiento post-cirugía:		Media: 24 meses	Rango: NI
	Definición de buen resultado cirugía: Escala Engel.			
Resultados	Localización de la zona epileptógena		NA/ 30/ 30	
	Resultado cirugía Seguimiento/ n° evento/ total		Engel I/ ≥24 meses/ 20/ 27 Engel II/ ≥24 meses/ 3/ 27 Engel III/ ≥24 meses/ 2/ 27 Engel IV/ ≥24 meses/ 2/ 27	
	N° pacientes con complicaciones Seguimiento/ n° evento/ total	EEEG	Muerte/ en espera de cirugía/ 1/ 30 Hemorragia: hematoma intracerebral/ NI/ 1/ 30	
		Totales	N° pacientes con complicaciones: 2	
NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa				

Detalles del estudio	McGonigal A, 2007		
	Diseño: Retrospectivo		
	País/región: Francia/Marsella		
	Subgrupos evaluados: NI		
Participantes	Población: Adultos y mayores		
	Nº de pacientes: 100		Nº hombres (%): 44 (44)
	Edad media (rango): 27 años (8–62 años)		
	Duración de la epilepsia: 18,7 años		
	Tipo de epilepsia	Epilepsia parcial resistente a los medicamentos (100) Datos histopatológicos disponibles (64): displasia cortical focal (22), tumor neuroepitelial disemбриoplásticos y otras malformaciones corticales (7), la esclerosis del hipocampo resultados (4), gliosis / no específicos (30) y otros (2)	
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI: 57%		
	Pacientes con cirugía previa: NI		
Detalles del EEG	Pruebas previas: Todos los pacientes: EEG, RM, SPECT, PET. Algunos pacientes: RMN, RMf con activación del lenguaje, MEG, evaluación neuropsicológica		
	Método de implantación de electrodos: La técnica de implantación de electrodos SEEG se realizó utilizando múltiples electrodos de contacto intracerebrales colocados por vía intracraneal de acuerdo al método estereotáxico de Talairach. La colocación de electrodos se estableció en cada paciente basándose en la información y las hipótesis no invasiva disponible de la localización de la zona epileptógena.		
	Localización de la implantación: Bilateral (11), hemisférico derecho (50), hemisférico izquierdo sin localizaciónCambiar en Excel copia v3 adecuada (3) y no se registró debido a complicaciones en el momento de la implantación (1)		
	Orientación de la implantación: NI		
	Nº total de electrodos implantados: NI		
	Electrodos implantados por paciente:		Media: 9,43 Rango: 5-16
	Tiempo quirúrgico de implantación:		Media: NI Rango: NI
	Tiempo electrodos implantados:		Media: NI Rango: 3-9 días
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía		Elegibles para cirugía: 70
			Intervenidos: NI

			Rechazaron cirugía: 4	
			No elegibles para cirugía: 30 (10 seleccionados para radiocirugía Gamma Knife, 16 contraindicaciones, 4 declinaciones)	
			Esperando cirugía: 3	
			Perdidos: NI	
	Tipo de cirugía realizada		Resección cortical	
	Duración seguimiento post-cirugía:		Media: 33,7 meses	Rango: 6-67 meses
	Definición de buen resultado cirugía: Escala Engel.			
Resultados Seguimiento/ nº evento/ total	Localización de la zona epileptógena Seguimiento/ nº evento/ total		NA/ 96/ 100	
	Resultado cirugía Seguimiento/ nº evento/ total		Resultado al 1 año Engel I/ 1 año/ 33/60 Engel II/ 1 año/ 5/60 Engel III/ 1 año/ 10/60 Engel IV/ 1 año/ 10/60 Engel V/ 1 año/ 3/60 Resultado a los 2 años Engel I/ 2 años/ 26/49 Engel II/ 2 años/ 2/49 Engel III/ 2 años/ 13/49 Engel IV/ 2 años/ 5/49 Engel V/ 2 años/ 3/49	Clase 1 (libre de convulsiones) Clase 2 (auras solamente) Clase 3 (1-3 convulsiones días/año; auras) Clase 4 (4 días de convulsiones/año a un 50% de reducción respecto al valor basal) Clase V (<50% de reducción)
	Nº pacientes con complicaciones Seguimiento/ nº evento/ total	EEEG	1 Hematoma subdural de 100	
			1 Hematoma intracerebral de 100	
			1 Hemorragia epidural de 100	
			1 Complicación neurológica transitoria: debilidad de 100	
		1 Complicación neurológica permanente: debilidad motora		
Totales		Nº pacientes con complicaciones: 3		

NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa

Detalles del estudio	De Almeida AN, 2006		
	Diseño: Retrospectivo		
	País/región: Brasil/São Paulo y Canada/Quebec		
	Subgrupos evaluados: NI		
Participantes	Población: NI		
	Nº de pacientes: 217		Nº hombres (%): NI
	Edad media (rango): 29,9 ± 9,8 años (NI)		
	Duración de la epilepsia: NI		
	Tipo de epilepsia	NC Epilepsia refractaria	
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI: 70%		
	Pacientes con cirugía previa: NI		
Detalles del EEG	Pruebas previas: angiografía por sustracción digital más TC o RM		
	Método de implantación de electrodos: Entre 1982 y 1992, se utilizó un marco		

		estereotáctico convencional. Los objetivos se localizaron con angiografía por sustracción digital más TC o RM. Colocación de los electrodos utilizando un marco estereotáctico ya se ha descrito en detalle. Tras 1992 y todos los que después de 1996 se realizaron utilizando un sistema de brazo articulado para sostener instrumentos, FreeGuide (SNS, Mississauga, ON, Canadá), y un dispositivo asistido por ordenador. Inicialmente un Allegro Viendo Wand (ISG Technologies, Toronto, Canadá) y más tarde un sistema de neuronavegación Scout (SNN, Toronto, Canadá).		
		Localización de la implantación: Lóbulos temporales (N= 362 lóbulos implantados, con 407 electrodos corticales y 897 electrodo de profundidad), lóbulos frontales (N= 286, con 437 electrodos corticales y 525 electrodo de profundidad), lóbulos occipitales (N= 38, con 38 electrodos corticales y 48 electrodo de profundidad), e lóbulo parietal (N= 243, con 666 electrodos corticales y 4 electrodo de profundidad)		
		Orientación de la implantación: El abordaje lateral fue sistemáticamente utilizado en casos de epilepsia del lóbulo temporal independiente de la técnica utilizada para la inserción del electrodo.		
		Nº total de electrodos implantados: 3022 electrodos (1548 electrodos corticales y electrodo de profundidad 1474)		
		Electrodos implantados por paciente:	Media: 14	Rango: NI
		Tiempo quirúrgico de implantación:	Media: NI	Rango: NI
		Tiempo electrodos implantados:	Media: 17,4 ± 7,7	Rango: NI
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía	Elegibles para cirugía: 4		
		Intervenidos: 174		
		Rechazaron cirugía: NI		
		No elegibles para cirugía: 46 (37 fueron excluidos de la cirugía y 9 no tenían suficiente información para tomar la decisión quirúrgica)		
		Esperando cirugía: NI		
		Perdidos: NI		
	Tipo de cirugía realizada	NI		
Duración seguimiento post-cirugía:	Media: NI	Rango: NI		
Definición de buen resultado cirugía: NI				
Resultados Seguimiento/ nº evento/ total	Localización de la zona epileptógena		NI/ 215 /224	
	Nº pacientes con complicaciones Seguimiento/ nº evento/ total	EEEG	Nº pacientes con complicaciones:	
			Hemorragia: hematoma subdural hematoma/ NI/ 1/ 217	
			Hematoma intracerebral/ NI/ 2/ 217	
			Infección: absceso cerebral/ NI/ 3/ 217	
			Infección: meningitis/ NI/ 1/ 217	
			Complicaciones neurológicas: entrar en estatus epiléptico tras la inserción de la SEEG/ NI/ 1/ 217	
			SEEG: Eliminación accidental de los electrodos/ NI/ 4/ 217	
			Complicaciones neurológicas permanentes: debilidad motora/ NI/ 1/ 217	
			Complicaciones neurológicas transitorias/ NI/ 1/ 217	
			Otras complicaciones: depresión/ NI/ 3/ 217	
			Otras complicaciones: Agitación durante el procedimiento/ NI/ 23/ 217	
			Otras complicaciones: reacciones alérgicas (inflamación del cuero cabelludo) NI/ 4/ 217	
			Totales	Nº pacientes con complicaciones: 44
	NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa			

Detalles del estudio	Cossu M, 2005		
	Diseño: Retrospectivo		
	País/región: Italia/Milan		
	Subgrupos evaluados: NI		
Participantes	Población: Adultos y niños		
	Nº de pacientes: 211		Nº hombres (%): 120 (56,87)
	Edad media (rango): 26,9 ± 11,9 años (2–56 años)		
	Duración de la epilepsia: 19,1 ± 10,6 años		
	Tipo de epilepsia	Epilepsia focal incontrolable resistente a fármaco	
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI:		
	Pacientes con cirugía previa: NI		
Detalles del EEG	Pruebas previas: EEG, RM, angiografía		
	Método de implantación de electrodos: NI		
	Localización de la implantación: La exploración fue unilateral en 175 procedimientos (hemisferio derecho en 103 procedimientos y hemisferio izquierdo en 72 procedimientos) y bilateral (pero no simétrica) en 40 procedimientos. Uno o más electrodos se implantaron estereotáctica en el lóbulo temporal en 177 procedimientos, en la región rolándica (circunvoluciones precentral y poscentral con la parte correspondiente del opérculo y lóbulo paracentral) en 176 procedimientos, en el lóbulo frontal en 154 procedimientos, en el lobulo parietal en 148 procedimientos y en el lóbulo occipital en 92 procedimientos. La corteza insular en 34 procedimientos mediante los electrodos insertados a través de los opérculos suprasilviano o infrasilviano o por una trayectoria retroinsular con un punto de entrada frontopolar.		
	Orientación de la implantación: ortogonal u oblicua, los angiogramas se utilizaron para planificar la trayectoria.		
	Nº total de electrodos implantados: 2666		
	Electrodos implantados por paciente:	Media: 12,4 ± 2,7	Rango: NI
	Tiempo quirúrgico de implantación:	Media: NI	Rango: NI
	Tiempo electrodos implantados:	Media: 10,7 ± 4,5 días	Rango: 2-29 días
	Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía	Elegibles para cirugía: 185
Intervenidos: 20 174			
Rechazaron cirugía: NI			
No elegibles para cirugía: 19			
Esperando cirugía: NI			
Perdidos: NI			
Tipo de cirugía realizada		Recesión unilobar (N= 118, 67,8%; Temporal N= 47 27,0%; Frontal N= 55, 31,6%; Parietal N= 14, 8,0%; Occipital N= 1, 0,6%; Rolándica N= 1, 0,6%) o multilobar (N= 56, 32,2%)	
Duración seguimiento post-cirugía:		Media: 12 meses Rango: NI	
Definición de buen resultado cirugía: Engel			
Resultados Seguimiento/ nº evento/ total	Localización de la zona epileptógena		204 de un total de 211
	Resultado cirugía		165 pacientes tenían un seguimiento de al menos 1 año con Engel I 12 meses/ 93/ 165 Engel II 12 meses/ 25/ 165 Engel I 12 meses/ 18/ 165 Engel I 12 meses/ 29/ 165
	Nº pacientes con complicaciones Seguimiento/	EEEG	Nº pacientes con complicaciones: 12
			Fractura del electrodo: NA/1/ 211
			Neurológicas transitorias: cambios sensoriales: 12 meses/ 1/ 211

	nº evento/ total		Neurológicas permanente: cambios sensoriales: 12 meses/ 1/ 211 Otras complicaciones: hidrocefalia aguda: 12 meses/ 1/ 211 Otras complicaciones: insuficiencia renal leve: 12 meses/ 1/ 211
		Totales	Nº pacientes con complicaciones: 12

NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa

Detalles del estudio	Guenot M, 2004		
	Diseño: Prospectiva		
	País/región: Francia/Lyon		
	Subgrupos evaluados: NO		
Participantes	Población: NI		
	Nº de pacientes: 20		Nº hombres (%): 16 (80)
	Edad media (rango): 31 (NI)		
	Duración de la epilepsia: NI		
	Tipo de epilepsia	Epilepsia focal resistente a fármacos	
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI:NI		
	Pacientes con cirugía previa: NI		
Detalles del EEG	Pruebas previas: EEG, RM de alta resolución, PET o SPECT y evaluación neuropsicológica		
	Método de implantación de electrodos: Se realizaron los procedimientos sin anestesia, los electrodos SEEG (Dixi médicos, Besançon, Francia) estaban conectados a un sistema generador de lesión por radiofrecuencia (Radionics Medical Products, Inc., Burlington, MA, U.S.A.). La técnica de implantación de electrodos SEEG se realizó de acuerdo al método estereotáxico de Talairach.		
	Localización de la implantación: Bilateral (9), hemisférico derecho (6) y hemisférico izquierdo (5)		
	Orientación de la implantación: Ortogonales de acuerdo con el método Talairach		
	Nº total de electrodos implantados: 215		
	Electrodos implantados por paciente:		Media: 11 Rango: 7-15
	Tiempo quirúrgico de implantación:		Media: NI Rango: NI
	Tiempo electrodos implantados:		Media: NI Rango: NI
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía		Elegibles para cirugía: 20
			Intervenidos: 87
			Rechazaron cirugía: NI
			No elegibles para cirugía: 0
			Esperando cirugía: NI
	Perdidos: NI		
	Duración seguimiento post-cirugía:		Media: 19 meses. Rango: 8-31
	Definición de buen resultado cirugía: Disminución de la frecuencia de las crisis (%)		
	Resultado cirugía		Sin beneficios: 19 meses/ 9/ 20 Mejora 80%: 19 meses/ 8/ 20 Libre de convulsiones: 19 meses/ 3/ 20
	Nº pacientes con complicaciones Seguimiento/ nº evento/ total	Termocoagulación	Nº pacientes con complicaciones: 2
Neurológicas permanentes: debilidad motora: 19 meses/ 0/ 20 Complicaciones neurológicas permanentes: cambios sensoriales: 19 meses/ 0/ 20 Neurológicas transitorias: debilidad: 19			

			meses/ 1/ 20
			Neurológicas transitorias: cambios sensoriales: 19 meses/ 1/ 20
			Otras complicaciones: dolor 19 meses/ / 20
		Totales	Nº pacientes con complicaciones: 2
NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa			

Detalles del estudio	Guenot M, 2001		
	Diseño: Retrospectivo		
	País/región: Francia/Lyon		
	Subgrupos evaluados: NO		
Participantes	Población: NI		
	Nº de pacientes: 100		Nº hombres (%): 45 (45)
	Edad media (rango): 35 años (NI)		
	Duración de la epilepsia: NI		
	Tipo de epilepsia	Epilepsia parcial resistente a los medicamentos	
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI:		
	Pacientes con cirugía previa: NI		
Detalles del EEG	Pruebas previas: EEG, RM, SPECT o PET y el test Wada		
	Método de implantación de electrodos: Implantación estereotáxica de electrodos de profundidad en el cerebro con el fin de identificar la ubicación exacta de la zona epileptógena, así como las vías de propagación de las descargas siguiendo el método de Talairach y Bancaud		
	Localización de la implantación: Hemisférico derecho (63) y hemisférico izquierdo (37)		
	Orientación de la implantación: Ortogonal		
	Nº total de electrodos implantados: 1118		
	Electrodos implantados por paciente:	Media: 11	Rango: 5-16
	Tiempo quirúrgico de implantación:	Media: NI	Rango: NI
	Tiempo electrodos implantados:	Media: NI	Rango: máximo 21 días
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía	Elegibles para cirugía: 87	
		Intervenidos: 28 No identifica resultados de los pac. Criptogénicos por separado, ni los de status epileptico	
		Rechazaron cirugía: 28	
		No elegibles para cirugía: 13	
		Esperando cirugía: NI	
		Perdidos: NI	
	Tipo de cirugía realizada	Resecciones para epilepsia del lóbulo temporal (76/89) y del lóbulo frontal (11/11)	
	Duración seguimiento post-cirugía:	Media: NI	Rango: NI
	Definición de buen resultado cirugía: No especificada/solo complicaciones		
Resultados Seguimiento/ nº evento/ total	Localización de la zona epileptógena		NA/ 87 de 100
	Nº pacientes con complicaciones Seguimiento/ nº evento/ total Complicaciones	EEEG	Muerte: NI/ 1/ 100
			Hemorragia: hematoma intracerebral NI/ 1/ 100
		Totales	Infección: superficial: NI/ 2/ 100
		SEEG: Fractura del electrodo: NI/ 2/ 100	
		Nº pacientes con complicaciones: 6	
NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa			

Detalles del estudio	Chassoux F, 2000		
	Diseño: Retrospectivo		
	País/región: Francia / Paris		
	Subgrupos evaluados: NO		
Participantes	Población: Adultos y niños 14 (<16 años)		
	Nº de pacientes: 28	Nº hombres (%): 11 (64,7)	
	Edad media (rango): 16,5 años (5-41 años)		
	Duración de la epilepsia: 12 años		
	Tipo de epilepsia	Displasia focal cortical (28)	
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI: 85.71%		
	Pacientes con cirugía previa: NI		
Detalles del EEG	Pruebas previas: Vídeo-EEG, RMI, y estudios neuropsicológicos.		
	Método de implantación de electrodos: NI		
	Localización de la implantación: NI		
	Orientación de la implantación: NI		
	Nº total de electrodos implantados: 257		
	Electrodos implantados por paciente:	Media: 8	Rango: 6-11-electrodos
	Tiempo quirúrgico de implantación:	Media: NI	Rango: NI
Detalles de la cirugía	electrodos implantados:	Media: NI	Rango: NI
	Elegibilidad para la cirugía	Elegibles para cirugía: 28	
		Intervenidos: 21	
		Rechazaron cirugía: 0	
		No elegibles para cirugía: 0	
		Esperando cirugía: NI	
		Perdidos:NI	
	Tipo de cirugía realizada	Corticotomía de parte del lóbulo (14), Lóbulo completo (9) y multilobar (5)	
	Duración seguimiento post-cirugía:	Media: 6 años	Rango: 2-14 años
	Definición de buen resultado cirugía: Engel NA/ 27/ 28		
Resultado cirugía	Engel I: ≥24 meses/ 18/ 28 Engel II: ≥24 meses/ 2/ 28 Engel III: ≥24 meses/ 4/ 28 Engel IV: ≥24 meses/ 4/ 28		
NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa			

Detalles del estudio	Binnie CD, 1994	
	Diseño: Retrospectivo	
	País/región: Reino Unido/Londres	
	Subgrupos evaluados: NO	
Participantes	Población: NI	
	Nº de pacientes: 33	Nº hombres (%): NI
	Edad media (rango): NI	
	Duración de la epilepsia: NI	

Detalles del EEG	Tipo de epilepsia: Pacientes con epilepsia del lóbulo temporal presunta o comprobada		
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI: NI		
	Pruebas previas: EEG, TAC (N= 9), test Wada		
	Método de implantación de electrodos: Todos los electrodos (de 4 a 8 electrodos de 6 contactos) se insertaron a través de orificios de trépano fronto-central y se implantaron bilateralmente. El procedimiento para la colocación de electrodos de profundidad difería del método de Van Veelen, en que se empleó estereotaxia controlada por TC.		
	Localización de la implantación: bilateral fronto-central (amígdala, hipocampo anterior y posterior, y a través del cortex medial frontal al giro recto		
	Orientación de la implantación: NI		
	Nº total de electrodos implantados: NI		
	Electrodos implantados por paciente:	Media: NI	Rango: 4-8
	Tiempo quirúrgico de implantación:	Media: NI	Rango: NI
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía		Elegibles para cirugía: 23
			Intervenidos: 21
			Rechazaron cirugía: 1,1 aplazó la intervención
			No elegibles para cirugía: 2 inoperables aunque localizados y 8 no localizados
			Esperando cirugía: NI
			Perdidos: NI
	Tipo de cirugía realizada	Resección cortical	
	Duración seguimiento post-cirugía:	Media: NI	Rango: 1-4 años (15 pacientes tienen ese seguimiento)
	Definición de buen resultado cirugía:	Engel	
Resultados Seguimiento/ nº evento/ total	Localización de la zona epileptógena	NA/ 25/ 33	
	Resultado cirugía	Engel I: ≥12 meses/ 5/ 15 Engel II: ≥12 meses/ 3/ 15 Engel III: ≥12 meses/ 4/ 15 Engel IV: ≥12 meses/ 2/ 15 Engel V: ≥12 meses/ 1/ 15	
	Complicaciones	EEEG	Nº pacientes con complicaciones: NI
	NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa		

Detalles del estudio	Pillay PK, 1992		
	Diseño: Retrospectivo		
	País/región: EEUU/ Ohio		
	Subgrupos evaluados: NO		
Participantes	Población: NI		
	Nº de pacientes: 23		Nº hombres (%): NI
	Edad media (rango):NI		
	Duración de la epilepsia: NI		
	Tipo de epilepsia: Epilepsia temporal		
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI:		
	Pacientes con cirugía previa:		

Detalles del EEG	Método de implantación de electrodos: BRW Brown Roberts Wells la trayectoria estereotactica fue determinada usando el programa Stax 84 CRW Cosman Roberts Wells los parámetros para la trayectoria de los electrodos profundos se programaron en el arco de CRW para cada uno de los 6 puntos. Para el sistema la profundidad de cada componente se determinó en base a los 160 grados de radio del arco del sistema son los diferentes arcos estereostáticos del RMI utilizados para implantar los electrodos en la amígdala y el hipocampus anterior y posterior		
	Localización de la implantación: NI		
	Orientación de la implantación: NI		
	Nº total de electrodos implantados: 129		
	Electrodos implantados por paciente:	Media:	Rango: NI
	Tiempo quirúrgico de implantación:	Media: BRW: 3,71 h CRW: 2,43 h en ambos casos. p <0,05	Rango: BRW: (3,0-4,0h) CRW: (2,0-03,5 h) en ambos casos. p <0,05
	Tiempo electrodos implantados:	Media: 8,1 días	Rango: 5-13 días
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía	Elegibles para cirugía: 14	
		Intervenidos: 14 (con seguimiento de al menos 1 año)	
		Rechazaron cirugía: NI	
		No elegibles para cirugía: 4	
		Esperando cirugía: NI	
		Perdidos: NI	
	Tipo de cirugía realizada		Resección
	Duración seguimiento post-cirugía:		Media: 1 año Rango: 12 meses
Resultados Seguimiento/ nº evento/ total	Localización de la zona epileptógena		12 meses/ 11/ 14
	Decisión cirugía		NI
	Resultado cirugía		NI12 meses/ 11/ 14
	Complicaciones	EEEG	NI
		Cirugía	NI
		Totales	NI
	NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa		

Detalles del estudio	Gonzalez-Martinez, 2016		
	Diseño: Prospectiva		
	País/región: EEUU/Ohio		
	Subgrupos evaluados: NO		
Participantes	Población: Adultos y niños 14 (rango edad 3-12)		
	Nº de pacientes: 100		Nº hombres (%): 41
	Edad media (rango): 33,2 (3-64 años)		
	Duración de la epilepsia: NI		
	Tipo de epilepsia: Epilepsia focal refractaria		

	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI: 61/100(61%)			
	Pacientes con cirugía previa:			
Detalles del EEG	Pruebas previas: NI			
	Método de implantación de electrodos: Robot ANA			
	Localización de la implantación: Implantación hemisférica derecha (28 procedimientos); hemisférica izquierda (38); bilateral (35). Las implantaciones involucraron al menos a 2 lóbulos, que incluyó una combinación de exploraciones de los lóbulos frontal, temporal, parietal, occipital e insular			
	Orientación de la implantación: NI			
	Nº total de electrodos implantados: 1245			
	Electrodos implantados por paciente:	Media: 12,5	Rango: 5-19	
	Tiempo quirúrgico de implantación:	Media: 130 minutos, sin diferencia entre imlantación unilateral y bilateral. Rango: 45-160 minutos		
	Tiempo electrodos implantados:	Media: 8 días. Rango: NI		
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía	Elegibles para cirugía: 74		
		Intervenidos:NI		
		Rechazaron cirugía:6		
		No elegibles para cirugía: 26 (3 por zona epileptogénica hipotética no localizada (el inicio de la crisis fue lo suficientemente difusa como para que las regiones anatómicas específicas no pudieron ser identificadas como posibles candidatas a áreas de crisis de inicio), 17 por la presencia de zonas epileptogénicas bilateral y/o multifocal, 5 por participación de áreas corticales elocuentes en la zona epileptogénica hipotética con alto riesgo de déficits neurológicos post-operación y 1 por deterioro del estado clínico, en prevención de otros tratamientos quirúrgicos)		
		Esperando cirugía: NI		
		Perdidos: se supone que ninguno		
	Tipo de cirugía realizada	35 (51,5%) resección del lóbulo temporal y 33 (48,5%) resección extratemporal (12 frontales, 9 parietales y 2 occipitales). Se llevo a cabo resección multilobar en 10 pacientes (14,8%), incluyendo resección frontotemporal en 5, frontoinsular en 3, temporoinsular en 1 y frontoparietal en 1). 33 pacientes (48,5%) tuvieron resección en el lado derecho y 35 (51,5%) resecciones del hemisferio izquierdo		
	Duración seguimiento post-cirugía:		Media: 18 meses	Rango: 6-30 meses
Definición de buen resultado cirugía:		Engel		
Resultados Seguimiento/ nº evento/ total	Localización de la zona epileptógena		NA/ 97/ 100	
	Resultado cirugía		Engel I: 18 meses(6-30 meses)/ 45 (66,2%)/ 68 Engel II: 18 meses(6-30 meses)/ 11 (16,2%)/ 68 Engel III: 18 meses(6-30 meses)/ 7 (10,3%)/ 68 Engel IV: 18 meses(6-30 meses)/ 5 (7,3%)/ 68	
	Complicaciones	EEEG	Hemorragia: hematoma subdural hematoma: / 2/ 100 Hemorragia: hematoma intracerebral: / 2/ 100	
		Totales	Nº pacientes con complicaciones: 4	
	NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa			

Detalles del estudio	Gonzalez-Martinez, 2014		
	Diseño: Prospectiva		
	País/región: EEUU/Ohio		
	Subgrupos evaluados: NO		
Participantes	Población:	Niños	
	Nº de pacientes: 30	Nº hombres (%): 18	
	Edad media (rango):	14,9 años (6-20 años)	
	Duración de la epilepsia:	NI	
	Tipo de epilepsia	Epilepsia focal (30)	
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI: 40%		
Detalles del EEG	Pruebas previas:	RMI con contraste, Angiografía, Scanner.	
	Método de implantación de electrodos:	La técnica de implantación de electrodos SEEG se realizó con electrodos profundos (ADTECH e Integra) en varias longitudes y número de contactos, dependiendo de la región específica del cerebro. Los electrodos se implantaron con la técnica estereotáctica convencional a través de agujeros de perforación 2,5 mm de diámetro.	
	Localización de la implantación:	Bilateral (11), hemisférico derecho (10) y hemisférico izquierdo (9)	
	Orientación de la implantación:	Ortogonal y oblicua	
	Nº total de electrodos implantados:	402	
	Electrodos implantados por paciente:	Media: 13	Rango: 12-15
	Tiempo quirúrgico de implantación:	Media: NI	Rango: NI
	Tiempo electrodos implantados:	Media: 9,7	Rango:
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía	Elegibles para cirugía:18	
		Intervenidos:18	
		Rechazaron cirugía: NI	
		No elegibles para cirugía:(12) de los cuales, en 4 la ZONA EPILEPTÓGENA era multifocal, zona epileptógena localizada en cortex elocuente, resección preventiva 3, y en 1 paciente se percibe la mejoría de las convulsiones después de la implantación	
		Esperando cirugía: NI	
		Perdidos: NI	
	Tipo de cirugía realizada	Resección temporal (5), Extratemporal unilobular (5) y multilobular (8). De los extratemporales (3) fueron frontales, 1 parietal y 1 posterior de la circonvolución cingulada posterior. Con respecto a las multilobulares, 5 frontotemporales, 2 frontotemporoinculares y 1 frontoinsular	
	Duración seguimiento post-cirugía:	Media:25,9 meses	Rango:12-47 meses
	Definición de buen resultado cirugía: Engel		
Resultados Seguimiento/ nº evento/ total	Localización de la zona epileptógena	NA/ 26/ 30	
	Resultado cirugía	Engel I: 25,9 meses/ 10/ 18 Engel II: 25,9 meses/ 5/ 18 Engel III: 25.9 meses/ 5/ 18	

Nº pacientes con complicaciones Seguimiento/ nº evento/ total	Engel IV: 25,9 meses/ 3/ 18	
	EEEG	Nº pacientes con complicaciones:
	Cirugía	Nº pacientes con complicaciones: 3
		Hemorragia: hematoma intracerebral: 25,9 meses/ 1/ 18
		Otras complicaciones: INDICAR (infarto frontal, fotopsia, amnesia reversible, edema cerebral, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infección de las vías urinarias, reacciones alérgicas y cambios psiquiátricos):25,9 meses/ 2/ 18
	Totales	Nº pacientes con complicaciones: 3
NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa		

Detalles del estudio	So N, 1989			
	Diseño: Retrospectivo			
	País/región: Canada/ Quebec			
	Subgrupos evaluados: NO			
Participantes	Población: Adultos, niños			
	N° de pacientes: 57		N° hombres (%): 29 (50,87)	
	Edad media (rango): 28,9 años (14-50 años)			
	Duración de la epilepsia: 10,1 años			
	Tipo de epilepsia: Epilepsia bitemporal resistente a fármacos			
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI:			
	Pacientes con cirugía previa:			
Detalles del EEG	Pruebas previas: Video-EEG , RMI,PET, ictal SPECT, y estudios neuropsicológicos.			
	Método de implantación de electrodos: La técnica utilizada en el Instituto Neurológico de Montreal			
	Localización de la implantación:Temporales (57), de estos (39) extratemporales, a su vez de estos (38)			
	Orientación de la implantación: Utilizan el abordaje ortogonal para el lóbulo temporal, y horizontalmente en los lóbulos frontales.			
	N° total de electrodos implantados:			
	Electrodos implantados por paciente:		Media: NI	Rango: NI
	Tiempo quirúrgico de implantación:		Media: NI	Rango: NI
		Tiempo electrodos implantados:	Media: 17,5 días es el tiempo de grabación del Video-EEG	Rango: 8-30 días es el tiempo de grabación del Video-EEG
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía		Elegibles para cirugía: 57	
			Intervenidos: 48	
			Rechazaron cirugía: 2	
			No elegibles para cirugía:Parece ser 2	
			Esperando cirugía:	
			Perdidos: 5 pues el seguimiento solo hace referencia a 48 pacientes.	
	Tipo de cirugía realizada		Resección del lóbulo temporal (52) y Extirpación del lóbulo frontal (1)	
	Duración seguimiento post-cirugía:		Media:2 años en 48 de los operados	Rango: 6,1

	Definición de buen resultado cirugía:	El resultado del tratamiento quirúrgico con respecto al control de las convulsiones se clasifican en: Clase I, sin convulsiones en absoluto, auras solamente, o libres de crisis durante los últimos 2 años; Clase II, no más de 3 convulsiones cada año; Clase III, reducción mayor del 50% en la frecuencia de crisis, pero más de 3 convulsiones de un año; y Clase IV, menos del 50% de reducción en convulsiones, ninguna mejora, o peor	
	Resultado cirugía		Clase I: ≥24 meses/ 14/ 48 Clase II: ≥24 meses/ 5/ 48 Clase III: ≥24 meses/ 22/ 48 Clase IV: ≥24 meses/ 7/ 48
	Complicaciones	Cirugía	Nº pacientes con complicaciones: 8 Muerte: ≥24 meses/ 2/ 48 Neurológicas transitorias: cambios sensoriales: ≥24 meses/ 2/ 48 Psiquiátricas: Cambiar en Excel copia v3 ≥24 meses/ 3/ 48 Infección superficial: ≥24 meses/ 1 / 48
			Nº pacientes con complicaciones: 8
		Totales	Nº pacientes con complicaciones: 8

NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa

Detalles del estudio	Cardinale F, 2013			
	Diseño: Retrospectivo			
	País/región: Italia/Milán			
	Subgrupos evaluados: NO			
Participantes	Población: Adultos y niños			
	Nº de pacientes: 482		Nº hombres (%): NI	
	Edad media (rango): 2-56-años			
	Duración de la epilepsia: NI			
	Tipo de epilepsia: Epilepsia resistente a fármacos (482)			
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI:NI			
	Pacientes con cirugía previa: NI			
Detalles del EEG	Pruebas previas: NI			
	Método de implantación de electrodos: Hacen 2 grupos 419 siguen la técnica tradicional y con los 81 restantes aplican el método nuevo con el robot ROSA			
	Localización de la implantación: NI			
	Orientación de la implantación: NI			
	Nº total de electrodos implantados:		1567	
	Electrodos implantados por paciente:		Media: 13	Rango: NI
	Tiempo quirúrgico de implantación:		Media: 315	Rango: NI
	Tiempo electrodos implantados:		Media: NI	Rango: NI
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía	Elegibles para cirugía: NI		
		Intervenidos: NI		
		Rechazaron cirugía: NI		
		No elegibles para cirugía: NI		
		Esperando cirugía: NI		

Resultados Seguimiento/ nº evento/ total			Perdidos: NI
	Tipo de cirugía realizada		NI
	Duración seguimiento post-cirugía:		Media: NI Rango: mínimo 12 meses
	Definición de buen resultado cirugía:		NI
	Nº pacientes con complicaciones Seguimiento/ nº evento/ total	EEEG	Muerte/ Implantación/ 1/ 500 Hemorragia: hematoma subdural/ Implantación/ 1/ 500 Complicaciones neurológicas permanentes: cambios sensoriales y motores/ ≥12 meses/ 3/ 500 Hemorragia intracerebral/ Implantación SEEG/ 3/ 500 Sangrado intracraneal menor/ Implantación SEEG/ 9/ 500 Infección: encefalitis/ Implantación SEEG/ 1/ 500 SEEG: Fractura del electrodo/ SEEG/ 1/ 500 Otras complicaciones: Ataque psicótico/ SEGG/ 1/ 500 Sangrado intracraneal menor/ Retirada SEEG/ 1/ 500 Hidrocefalia obstructiva aguda/ Retirada SEEG/ 1/ 500
		Angiografía	Nº pacientes con complicaciones: Hemorragia: hematoma epidural/ Angiografía/ 1/ 500 Disección de la arteria carótida interna/ Angiografía/1/ 500 Alergia al Contraste Iodado/ Angiografía/1/ 500
		Totales	Nº pacientes con complicaciones: 25
NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa			

Detalles del estudio	Espínosa J, 1994		
	Diseño: Retrospectivo		
	País/región: Canadá/Montreal		
	Subgrupos evaluados: NO		
Participantes	Población: NI		
	N° de pacientes: 170		N° hombres (%): 127
	Edad media (rango): 25 (NI)		
	Duración de la epilepsia: NI		
	Tipo de epilepsia: NI		
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI: NI		
	Pacientes con cirugía previa: NI		
Detalles del EEG	Pruebas previas: angiografía, TAC, RMI		
	Método de implantación de electrodos: NI		
	Localización de la implantación: NI		
	Orientación de la implantación: Ortogonal		
	N° total de electrodos implantados: NI		
	Electrodos implantados por paciente:		Media: 8 Rango: NI
	Tiempo quirúrgico de		Media: NI Rango: NI

	implantación:			
	Tiempo electrodos implantados:		Media: 18	Rango: NI
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía		Elegibles para cirugía: NI	
			Intervenidos: NI	
			Rechazaron cirugía: NI	
			No elegibles para cirugía: NI	
			Esperando cirugía:NI	
			Perdidos: NI	
	Tipo de cirugía realizada		NI	
	Duración seguimiento post-cirugía:		Media: NI	Rango: NI
	Definición de buen resultado cirugía:		NI	
Resultados Seguimiento/ n° evento/ total	Localización de la zona epileptógena		NI	
	Decisión cirugía		NI	
	Resultado cirugía		NI	
	N° pacientes con complicaciones Seguimiento/ n° evento/ total	EEEG	N° pacientes con complicaciones: 11	
			Otras complicaciones: Área infartada donde se implantó 1 electrodo: NA/ 1/ 170	
			Otras complicaciones: psicosis aguda postictal: NA/ 10/ 170	
		Cirugía	N° pacientes con complicaciones:	
Totales	N° pacientes con complicaciones: 11			
NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa				

Detalles del estudio	Gonzalez-Martinez, 2014		
	Diseño: Prospectiva		
	País/región: EEUU/Ohio		
	Subgrupos evaluados: NO		
Participantes	Población: Adultos, niños 21 (<18 años)		
	N° de pacientes: 122		N° hombres (%): 65 (53,28)
	Edad media (rango): 33 (5–68)		
	Duración de la epilepsia: NI		
	Tipo de epilepsia: epilepsia focal refractaria, (5 fármacos antiepilepticos /paciente que habían fracasado en resolver los síntomas) (122)		
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI:		
	Pacientes con cirugía previa:		
Detalles del EEG	Pruebas previas: RMI con contraste, angiografía, scanner.		
	Método de implantación de electrodos: La técnica de implantación de electrodos SEEG se realizó con electrodos profundos (ADTECH e Integra) en varias longitudes y número de contactos, dependiendo de la región específica del cerebro. Los electrodos se implantaron con la técnica estereotáctica convencional a través de agujeros de perforación 2,5 mm de diámetro. Los electrodos de profundidad se insertan utilizando la orientación ortogonal u oblicua		

	Localización de la implantación: Bilateral (49), hemisférico derecho (43) y hemisférico izquierdo (30)			
	Orientación de la implantación: ortogonal o oblicua			
	Nº total de electrodos implantados: 1586			
	Electrodos implantados por paciente:	Media: 13	Rango: 7-22	
	Tiempo quirúrgico de implantación:	Media: 107	Rango:47-150	
	Tiempo electrodos implantados:	Media: 7	Rango: 3-28 días	
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía	Elegibles para cirugía: NI		
		Intervenidos: 90		
		Rechazaron cirugía: NI		
		No elegibles para cirugía: NI		
		Esperando cirugía: NI		
	Perdidos: NI			
	Tipo de cirugía realizada	Resecciones del lóbulo temporal: 37(41,1%); resecciones extratemporales: 53(58,9%) de estas 26 frontales (28,9%), 12 parietales (13,3%) y 15 (17%) resección multilobar (incluyendo resecciones fronto-temporales en 11 pacientes, resecciones insulares frontales en 2 y resecciones insulares perisilvianas en otros 2)		
Duración seguimiento post-cirugía:		Media: 12	Rango: mínimo 6 meses	
Definición de buen resultado cirugía:		NI		
Resultados Seguimiento/ nº evento/ total	Localización de la zona epileptógena		NA/ 115 de 122	
	Resultado cirugía/ Seguimiento/ nº evento/ total		Control completo de las convulsiones/ 12 meses/ 56 /122	
	Nº pacientes con complicaciones Seguimiento/ nº evento/ total	EEEG	Nº pacientes con complicaciones:	
			Hemorragia: hematoma subdural/ NI/ 1/ 122 Hemorragia: hematoma intracerebral/ NI/ 2/ 122 SEEG: Mal posicionamiento de los electrodos/ NI/ 32/ 1586	
			Totales	35
NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa				

Detalles del estudio	Munari C, 1989		
	Diseño: Prospectiva		
	País/región: Francia/ Paris		
	Subgrupos evaluados: NO		
	Nº de pacientes: 86		Nº hombres (%): NI
Participantes	Edad media (rango): 24 (5–50 años)		
	Duración de la epilepsia: NI		
	Tipo de epilepsia: Epilepsia focal grave resistente a fármacos		
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI: NI		
Detalles del EEG	Pruebas previas: angiografía		
	Método de implantación de electrodos: método estereotáxico de Talairach.		
	Localización de la implantación: Bilateral(42)		
	Orientación de la implantación: frontal (86) de los cuales 42 fueron bilaterales , extra-frontal (61)		

	Nº total de electrodos implantados: 1108			
	Electrodos implantados por paciente:		Media: 12,9	Rango: NI
	Tiempo quirúrgico de implantación:		Media: NI	Rango: NI
	Tiempo electrodos implantados:		Media: NI	Rango: NI
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía	Elegibles para cirugía: NI		
		Intervenidos: NI		
		Rechazaron cirugía: NI		
		No elegibles para cirugía: NI		
		Esperando cirugía: NI		
		Perdidos: NI		
Resultados Seguimiento/ nº evento/ total	Tipo de cirugía realizada		NI	
	Duración seguimiento post-cirugía:		Media: NI	Rango: NI
	Definición de buen resultado cirugía:		NI	
	Complicaciones	EEEG	Nº pacientes con complicaciones: NA/ 1 / 86	
		Totales	Nº pacientes con complicaciones:1	

NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa

Detalles del estudio	Munyon C, 2015		
	Diseño: Retrospectivo		
	País/región: EEUU/ Ohio		
	Subgrupos evaluados: NO		
Participantes	Población:NI		
	Nº de pacientes: 20		Nº hombres (%): 9 (45)
	Edad media (rango): 28,6 (8-59 años)		
	Duración de la epilepsia: NI		
	Tipo de epilepsia: Epilepsia focal resistente a fármacos (20)		
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI:		
	Pacientes con cirugía previa:		
Detalles del EEG	Pruebas previas: Video-EEG, RMI, estudio neurofisiológico incluidas en una evaluación exhaustiva, revisado por un equipo multidisciplinar.		
	Método de implantación de electrodos: Los electrodos se implantaron con la técnica estereotáctica convencional.		
	Localización de la implantación:		
	Área cortical y subcortical,zonas elocuentes que controlan la actividad motora, sensorial, del lenguaje y visual .Muy cerca de las zonas claves para evaluar la zona epileptógena permitiendo un muestreo de las estructuras profundas implicadas en la zona epileptógena. Con los resultados obtenidos, se añadieron otros electrodos profundos dispuestos en una placa de 9 a 16 colocados en paralelo en un patrón rectangular regular con aproximadamente 1 cm entre sitios de entrada de alrededor de los electrodos más activo en las grabaciones iniciales , en definitiva logrando una mayor precisión en la localización de la zona más cercana a la EZ.		
	Orientación de la implantación: Lateral, dorsoventral, anteroposterior y oblicua		
	Nº total de electrodos implantados: 254		
	Electrodos implantados por paciente:	Media: 11,2 en la 1ª cirugía, en la 2ª cirugía 6.2	Rango: 8-14

	Tiempo quirúrgico de implantación:		Media: NI	Rango: NI
	Tiempo electrodos implantados:		Media: NI	Rango:4-21 días
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía		Elegibles para cirugía: NI, parece que se han intervenido a todos los pacientes	
			Intervenidos: NI	
			Rechazaron cirugía: NI	
			No elegibles para cirugía: NI	
			Esperando cirugía: NI	
			Perdidos: NI	
	Tipo de cirugía realizada		NI en algún momento nombran resección pero no tipo ni nº de pacientes	
Resultados Seguimiento/ nº evento/ total	Duración seguimiento post-cirugía:		Media: NI	Rango: NI
	Definición de buen resultado cirugía:		Mejoría de forma global	
	Nº pacientes con complicaciones Seguimiento/ nº evento/ total	EEEE	Complicaciones neurológicas transitorias: debilidad 24h/ 2/ 20	
		Totales	Nº pacientes con complicaciones: 2	
NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa				

Detalles del estudio	Smith JR, 1990		
	Diseño: Retrospectivo		
	País/región: EEUU/Georgia		
	Subgrupos evaluados: NO		
Participantes	Población: NI		
	Nº de pacientes: 109	Nº hombres (%): NI	
	Edad media (rango): NI		
	Duración de la epilepsia: NI		
	Tipo de epilepsia: Epilepsia refractaria		
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI:		
	Pacientes con cirugía previa:		
Detalles del EEG	Pruebas previas: EEG, estudios de imagen y evaluación neuropsicológica		
	Método de implantación de electrodos: En Flanigin HF, King DW, Gallengher BB: Surgical treatment of epilepsy; in Meldrum BS, Pedley TA (eds): Recent Advances in Epilepsy, Edinburg, Churchill Livingstone, 1984, vol 2, pp 297-399		
	Localización de la implantación: Estructuras temporales mesiales y, si es necesario, extramesiales temporales		
	Orientación de la implantación: En Flanigin HF, King DW, Gallengher BB: Surgical treatment of epilepsy; in Meldrum BS, Pedley TA (eds): Recent Advances in Epilepsy, Edinburg Churchill Livingstone, 1984, vol 2, pp 297-399		
	Nº total de electrodos implantados:		
	Electrodos implantados por paciente:	Media: NI	Rango: NI
	Tiempo quirúrgico de implantación:	Media: NI	Rango: NI
	Tiempo electrodos implantados:	Media: NI	Rango: NI
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía	Elegibles para cirugía: NI	
		Intervenidos: 67	
		Rechazaron cirugía: NI	

	No elegibles para cirugía: 29	
	Esperando cirugía: NI	
	Perdidos:2 (sin grabación)	
	Tipo de cirugía realizada: En Flanigin HF, King DW, Gallenger BB: Surgical treatment of epilepsy; in Meldrum BS, Pedley TA (eds): Recent Advances in Epilepsy, Edinburg, Churchill Livingstone, 1984, vol 2, pp 297-399	
	Duración seguimiento post-cirugía:	Media: NI Rango: 12 meses
	Definición de buen resultado cirugía: No especificada	
Resultados Seguimiento/ nº evento/ total	Localización de la zona epileptógena	NA/ 79/ 111
	Resultado cirugía	Sin convulsiones: 43/ 41/ 67
		Convulsiones raras: -/ 4/ 67
		Disminución >90%: -/ 5/ 67
		Disminución <90%: -/ 17/ 67
	Nº pacientes con complicaciones Seguimiento/ nº evento/ total	EEEG
		Nº pacientes con complicaciones:
		Nº pacientes con complicaciones:
		Hemorragia del lóbulo temporal: 12 meses/ 3/ 67
		Hemorragia: hematoma intracerebral: 12 meses/ 1/ 67
		Infección: absceso cerebral: 12 meses/ 2/ 67
		Infección: superficial: 12 meses/ 2/ 67
		Complicaciones neurológicas permanentes: debilidad motora: 12 meses/ 3/ 67
		Complicaciones neurológicas permanentes: déficit de memoria: 12 meses/ 1/ 67
		Complicaciones neurológicas transitorias: debilidad: 12 meses/ 1/ 67
		Otras complicaciones: grave dolor de cabeza frontal: 12 meses/ 1/ 67
		Otras complicaciones: infarto : 12 meses/ 2/ 67
	Totales	Nº pacientes con complicaciones: 13
NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa		

Detalles del estudio	Ciganek, 1976	
	Diseño: Retrospectivo	
	País/región: Eslovaquia/Bratislava	
	Subgrupos evaluados: NO	
Participantes	Población: NI	
	Nº de pacientes:81	Nº hombres (%): NI
	Edad media (rango): NI	
	Duración de la epilepsia: NI	
	Tipo de epilepsia	Epilepsia resistente a fármacos. de tipos multiformes con frecuencia generalizadas. Subgrupos en estos pacientes: área epileptogénica prominente en la superficie frontal media (detectado por EEG) con frecuencia con actividad EEG epiléptica proyectando a la convexidad frontal y el hipocampo; casos con sintomatología combinada temporal y frontal; pacientes con trastorno general extensivo o, por el contrario, localización electrográfica pobre; 18 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal típico (6 del tipo mioclónica progresiva, 2 con crisis Jacksoniana y un caso clasificado como tipo fundamentalmente grand mal) (54)

Detalles del EEG	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI:NI		
	Pacientes con cirugía previa: NI		
	Pruebas previas: análisis fisiopatológicos y EEG		
	Método de implantación de electrodos: NI		
	Localización de la implantación: NI		
	Orientación de la implantación: NI		
	Nº total de electrodos implantados: NI		
	Electrodos implantados por paciente:	Media: NI	Rango:1-2 rígidos, en 14 pacientes también electrodos flexibles (no dicen número)
	Tiempo quirúrgico de implantación:	Media: NI	Rango: NI
	Tiempo electrodos implantados:	Media: NI	Rango: NI
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía	Elegibles para cirugía NI:	
		Intervenidos: NI	
		Rechazaron cirugía: NI	
		No elegibles para cirugía: NI	
		Esperando cirugía: NI	
		Perdidos: 20	
	Tipo de cirugía realizada	Estereo encefalotomía realizada por electrocoagulación	
	Duración seguimiento post-cirugía:	Media: NI	Rango: 6 meses-6 años
	Definición de buen resultado cirugía: Sin convulsiones		
Resultados Seguimiento/ nº evento/ total	Localización de la zona epileptógena	NI	
	Resultado radiofrecuencia/ Seguimiento/ nº evento/ total	Sin crisis (o como máximo dos al año) 6-72 meses/ 15/ 61 Mejora 6-72 meses/ 24/ 61 No mejora 6-72 meses/ 22/ 61	
	Nº pacientes con complicaciones	EEEG	NI
		Totales	Nº pacientes con complicaciones: NI
NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa			

Detalles del estudio	Olivier A, 1983		
	Diseño: Retrospectivo		
	País/región:Canadá/Montreal		
	Subgrupos evaluados:		
Participantes	Población:NI		
	Nº de pacientes: 47		Nº hombres (%): NI
	Edad media (rango):NI		
	Duración de la epilepsia: NI		
	Tipo de epilepsia		NI
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI: NI		
	Pacientes con cirugía previa: NI		

Detalles del EEG	Pruebas previas;NI		
	Método de implantación de electrodos: NI		
	Localización de la implantación: NI		
	Orientación de la implantación: NI		
	Nº total de electrodos implantados: NI		
	Electrodos implantados por paciente:	Media:NI	Rango:NI
	Tiempo quirúrgico de implantación:	Media: NI	Rango: NI
Detalles de la cirugía	Tiempo electrodos implantados:	Media: 22	Rango:NI
	Elegibilidad para la cirugía	Elegibles para cirugía: NI	
		Intervenidos: 32	
		Rechazaron cirugía: NI	
		No elegibles para cirugía: 3 (de los pacientes con localización del foco temporal bilateral)	
		Esperando cirugía: NI	
		Perdidos: NI	
Resultados/ Seguimiento/ nº evento/ total	Tipo de cirugía realizada	Resección	
	Duración seguimiento post-cirugía:	Media: 12 meses	Rango: NI
	Definición de buen resultado cirugía: NI		
	Localización de la zona epileptógena	NI	
Resultados/ Seguimiento/ nº evento/ total	Resultado cirugía / Seguimiento/ nº evento/ total		Sin crisis (o como máximo dos al año) /12 meses/ 14/ 27 Reducción <50% / 12/ 9/ 27 No mejora/ 12/ 4/ 27
	Nº pacientes con complicaciones	EEEG	Infección: absceso cerebral NA/ 2/ 47
		Totales	Nº pacientes con complicaciones: 2

NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa

Detalles del estudio	Hirsch LJ, 1991	
	Diseño:Retrospectivo	
	País/región EEUU/Connecticut	
	Subgrupos evaluados:	
Participantes	Población: Adultos y niños	
	Nº de pacientes:110	Nº hombres (%): NI
	Edad media (rango): 28,2 (10-47 años)	
	Duración de la epilepsia:8,8 años	
	Tipo de epilepsia	Epilepsia focal resistente a los medicamentos. (que deteriora significativamente su vida con características clínicas y EEG consistentes con convulsiones focales).
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI:NI	
	Pacientes con cirugía previa: NI	
Detalles del EEG	Pruebas previas: EEG; EEG, TAC, RM, test Wada	
	Método de implantación de electrodos: Los electrodos profundos eran sondas multicontacto insertados en varios lugares, entre los lóbulos frontal, temporal y occipital. Los electrodos de profundidad del	

	lóbulo temporal medial se insertaron posteriormente a lo largo de la longitud del hipocampo.		
	Localización de la implantación: Lóbulos temporales (insertados posteriormente a lo largo del hipocampo), lóbulos frontales, lóbulos occipitales		
	Orientación de la implantación:NI		
	Nº total de electrodos implantados: NI		
	Electrodos implantados por paciente:	Media:NI	Rango: NI
	Tiempo quirúrgico de implantación:	Media:NI	Rango: NI
	Tiempo electrodos implantados:	Media: NI	Rango: NI
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía	Elegibles para cirugía: NI	
		Intervenidos: 89	
		Rechazaron cirugía: NI	
		No elegibles para cirugía: NI	
		Esperando cirugía: NI	
		Perdidos: NI	
	Tipo de cirugía realizada	Hasta mediados de 1981, los pacientes fueron sometidos a una lobectomía temporal anterior estándar que involucra la parte anterior de 5 a 7 cm del lóbulo temporal y el hipocampo anterior (N= 23) Después de mediados de 1981, el procedimiento se modificó a una lobectomía temporal anteromedial que involucra la parte anterior de 3 cm de la punta temporal y todo el hipocampo (N= 68).	
	Duración seguimiento post-cirugía:	Media: NI	Rango: al menos 1 año
	Definición de buen resultado cirugía: Excelente - No hay convulsiones Bueno - reducción de más del 75% en la frecuencia de las crisis Justo - 50 a 75% de reducción en la frecuencia de crisis Pobre - Menos del 50% de reducción en la frecuencia de crisis		
Resultados/ Seguimiento/ nº evento/ total	Localización de la zona epileptógena		NI
	Resultado cirugía/ Seguimiento/ nº evento/ total		Excelente/ ≥12 meses/ 61/ 89 Buena/≥12 meses/ 17/ 89 Justa/≥12 meses/ 2/ 89 Pobre/≥12 meses/ 9/ 89
	Nº pacientes con complicaciones	EEEG	NI
		Totales	Nº pacientes con complicaciones: NI
NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa			

Detalles del estudio	Van Veelen CWM, 1993	
	Diseño: Retrospectivo	
	País/región: Holanda/Heemstede:	
	Subgrupos evaluados: NI	
Participantes	Población: NI	
	Nº de pacientes:70	Nº hombres (%): NI
	Edad media (rango): NI	
	Duración de la epilepsia: NI	

	Tipo de epilepsia		Epilepsia focal resistente a los medicamentos. Pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (N= 47) y del lóbulo frontal (N= 9)	
	Pacientes con o sin zona epileptógena identificada por RMI: NI			
	Pacientes con cirugía previa:			
Detalles del EEG	Pruebas previas: EEG; EEG, RM, SPECT, PET ,evaluación neuropsicológica, test Wada			
	Método de implantación de electrodos: Una serie de electrodos subdurales multicontacto flexibles se introducen a través de sólo dos agujeros de trépano fronto-central bilateral y se manipulan mediante fluoroscopia para cubrir la mayor parte de la convexidad cerebral. El uso de los mismos orificios de trépano, además generalmente 2-4 electrodos de profundidad multicontacto se implantan estereotácticamente en las estructuras temporales y / o frontales mesiales según sea apropiado.			
	Localización de la implantación: Estructuras temporales y / o frontales mesiales según sea apropiado.			
	Orientación de la implantación: NI			
	Nº total de electrodos implantados: NI			
	Electrodos implantados por paciente:		Media: NI	Rango:2-4
	Tiempo quirúrgico de implantación:		Media: NI	Rango: NI
	Tiempo electrodos implantados:		Media: NI	Rango: NI
Detalles de la cirugía	Elegibilidad para la cirugía		Elegibles para cirugía: NI	
			Intervenidos: 14	
			Rechazaron cirugía:NI	
			No elegibles para cirugía: NI	
			Esperando cirugía: NI	
			Perdidos: 4	
	Tipo de cirugía realizada		La operación (cirugía de resección funcional) se realizó bajo anestesia general debido a la información proporcionada por SEEG	
Duración seguimiento post-cirugía:		Media:36 meses	Rango: ≥12 meses	
Definición de buen resultado cirugía: Control completo de las convulsiones sin mayores efectos secundarios				
Resultados	Localización de la zona epileptógena		NI	
	Resultado cirugía/ Seguimiento/ nº evento/ total		Sin convulsiones/ ≥12 meses/ 37/ 56 Beneficio/ ≥12 meses/ 50/ 56	
	Nº pacientes con complicaciones	EEEG	0	
NI: No se informa; NC: no claro; ns: diferencia estadísticamente no significativa				

Anexo 7. Resumen de los resultados del metanálisis

Parámetros de precisión diagnóstica, decisión quirúrgica final, efectividad , seguridad y mortalidad, y análisis de subgrupos de los estudios incluidos por diferentes características de los estudios			
Variable	N	PP	IC95%
Precisión			
Localización foco epileptógeno	17	92%	0,96-1,00
Decisión quirúrgica final			
Operados	23	72%	0,66-0,78
Efectividad			
Engel I –EEEG			
Total	24	34%	0,27-0,42
Resección	21	38%	0,32-0,45
TCRF	3	4%	0,00-0,11
Resección + TCRF	2	23%	0,26-0,40
Engel I – Intervención			
Total	24	47%	0,37-0,58
Resección	21	54%	0,47-0,62
TCRF	3	4%	0,00-0,11
Resección + TCRF	2	36%	0,26-0,46

Parámetros de precisión diagnóstica, decisión quirúrgica final, efectividad , seguridad y mortalidad, y análisis de subgrupos de los estudios incluidos por diferentes características de los estudios

Variable	N	PP	IC95%
Buen resultado –EEEG			
Total	19	45%	0,38-0,53
Resección	17	49%	0,42-0,56
TCRF	2	11%	0,04-,021
Resección + TCRF	1	49%	0,33-0,65
Buen resultado – Intervención			
Total	19	66%	0,55-0,75
Resección	17	70%	0,63-0,77
TCRF	2	11%	0,04-0,21
Resección + TCRF	1	95%	0,76-1,00
Mal resultado –EEEG			
Total	19	25%	0,17-0,35
Resección	17	20%	0,15-0,26
TCRF	2	89%	0,79-0,96
Resección + TCRF	1	2%	0,00-0,13
Mal resultado – Intervención			
Total	18	34%	0,24-,044
Resección	16	0,29%	0,23-0,35

Parámetros de precisión diagnóstica, decisión quirúrgica final, efectividad , seguridad y mortalidad, y análisis de subgrupos de los estudios incluidos por diferentes características de los estudios

Variable	N	PP	IC95%
TCRF	2	89%	0,79-0,96
Resección + TCRF	1	5%	0,00-0,24
Seguridad			
Complicaciones total	24	1,3%	0,009-0,017
Hemorragias totales	16	2%	0,01-0,02
Hemorragias intracerebrales	16	1%	0,00-0,01
Hemorragias subdurales	10	1%	0,00-0,01
Hemorragias epidurales	5	1%	0,00-0,01
Infecciones totales	10	1%	0,00-0,01
Abscesos	6	1%	0,00-0,02
Infecciones superficiales	8	1%	0,00-0,02
Mala posición EEG	2	2%	0,02-0,03
Eliminación accidental electrodo EEG	3	1%	0,00-0,03
Ruptura electrodo EEG	4	0%	0,00-0,01
Complicaciones neurológicas permanentes	10	1%	0,00-0,03
Complicaciones neurológicas transitorias	13	1%	0,00-0,03
Estado epiléptico tras la inserción EEG	3	1%	0,00-0,04
Mortalidad			

Parámetros de precisión diagnóstica, decisión quirúrgica final, efectividad , seguridad y mortalidad, y análisis de subgrupos de los estudios incluidos por diferentes características de los estudios			
Variable	N	PP	IC95%
Fallecidos	33	0,19%	-
N: número de estudios; PP: pool prevalence o prevalencia acumulada; IC: intervalo de confianza; Engel I –EEEG: % participantes a los que se les realizó un estudio con EEG con el fin de decidir si intervenir y quedaron libres de crisis incapacitantes; Engel I – Intervención: % participantes a los que se intervino y quedaron libres de crisis incapacitantes; Buen resultado -EEEG :% participantes a los que se les realizó un estudio con EEG con el fin de decidir si intervenir y obtuvieron un buen resultado de la intervención, entendido como una reducción mínima del 90% de las crisis; Buen resultado – Intervención: :% participantes a l a los que se intervino y obtuvieron un buen resultado de la intervención, entendido como una reducción mínima del 90% de las crisis; Mal resultado -EEEG :% participantes a los que se les realizó un estudio con EEG con el fin de decidir si intervenir y obtuvieron un mal resultado de la intervención, entendido como una reducción inferior al 90% de las crisis; Buen resultado – Intervención:% participantes a l a los que se intervino y obtuvieron un mal resultado de la intervención, entendido como una reducción inferior al 90% de las crisis; TCRF: Termocoagulación por Radiofrecuencia			

Anexo 8. Perfil de evidencia GRADE

Perfil de Evidencia GRADE										
Evaluación de la calidad							Resumen de los resultados			Importancia
estudios, diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo publicación	Calidad de la evidencia	Número de pacientes	Efecto relativo (IC 95%)*		
Libre de crisis (Engel I)										
24 Estudios de cohorte	Serio ¹	No seria	No seria	No seria	No detectado	⊕⊕ BAJA	669/1868 participantes	PP 34% (0,27-0,42)	Crítico	
Buen resultado (Engel I y II)										
19 Estudios de cohorte	Serio ¹	No seria	No seria	No seria	No detectado	⊕⊕ BAJA	569/1252 participantes	PP 45% (0,38-0,53)	Importante	
Mal resultado (Engel III y IV)										
19 Estudio de cohorte	Serio ¹	No seria	No seria	No seria	No detectado	⊕⊕ BAJA	271/1229participantes	PP 25% (0,17-0,35)	Importante	

Perfil de Evidencia GRADE									
Evaluación de la calidad							Resumen de los resultados		Importancia
Mortalidad									
33 Estudios de cohorte	Serio ¹	No seria	No seria	No seria	No detectado	⊕⊕ BAJA	6/2959 participantes	PP 0,2% (0,00-,002)	Crítico
Hemorragias									
16 Estudios de cohorte	Serio ¹	No seria	No seria	No seria	No detectado	⊕⊕ BAJA	42/2022 participantes	PP 2% (0,01-0,02)	Importante
Infecciones									
10 Estudio observacional de cohorte	Serio ¹	No seria	No seria	No seria	No detectado	⊕⊕ BAJA	19/1043 participantes	PP 1% (0,00-0,02)	Importante
Complicaciones electrodos EEG									
Estudio de cohorte	Serio ¹	No seria	No seria	No seria	No detectado	⊕⊕ BAJA	44/1773 electrodos implantados	PP 2% (0,02-0,03)	Importante
Complicaciones neurológicas permanentes									

Perfil de Evidencia GRADE									
Evaluación de la calidad							Resumen de los resultados		Importancia
10 Estudios de cohorte	Serio ¹	No seria	No seria	No seria	No detectado	⊕⊕ BAJA	20/1314 pacientes	PP 1% (0,00-0,03)	Crítico
Complicaciones neurológicas transitorias									
13 Estudios de cohorte	Serio ¹	No seria	No seria	No seria	No detectado	⊕⊕ BAJA	17/1153 pacientes	PP 1% (0,00-0,03)	Importante

IC: Intervalo de confianza; PP: *pool prevalence* o prevalencia acumulada

*El riesgo relativo (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en la prevalencia acumulada en el grupo de EEG (y su intervalo de confianza del 95%).

¹ En general, el inicio de la intervención y el inicio del seguimiento no coincidieron en todos los participantes; se determinaron algunos aspectos de la intervención a posteriori (o no se describieron en detalle) y/o no se aportó suficiente sobre los datos perdidos.

Anexo 9. De la evidencia a las recomendaciones. GRADE

PREGUNTA

¿Debería usarse la EEEG para la localización de la zona epileptógena en personas con epilepsia refractaria consideradas para cirugía?

Detalles de la pregunta (formato pico)

Pacientes: Pacientes con epilepsia refractaria considerados para cirugía

Propósito: tratamiento de la epilepsia refractaria

Intervención: EEEG

Comparador: -

Resultados previstos:

- Localización de la zona epileptógena
- Cirugía
- Resultado clínico tras la cirugía
- Complicaciones:
 - Hemorragias
 - Infecciones
 - Complicaciones electrodos EEEG
 - Complicaciones neurológicas
- Mortalidad

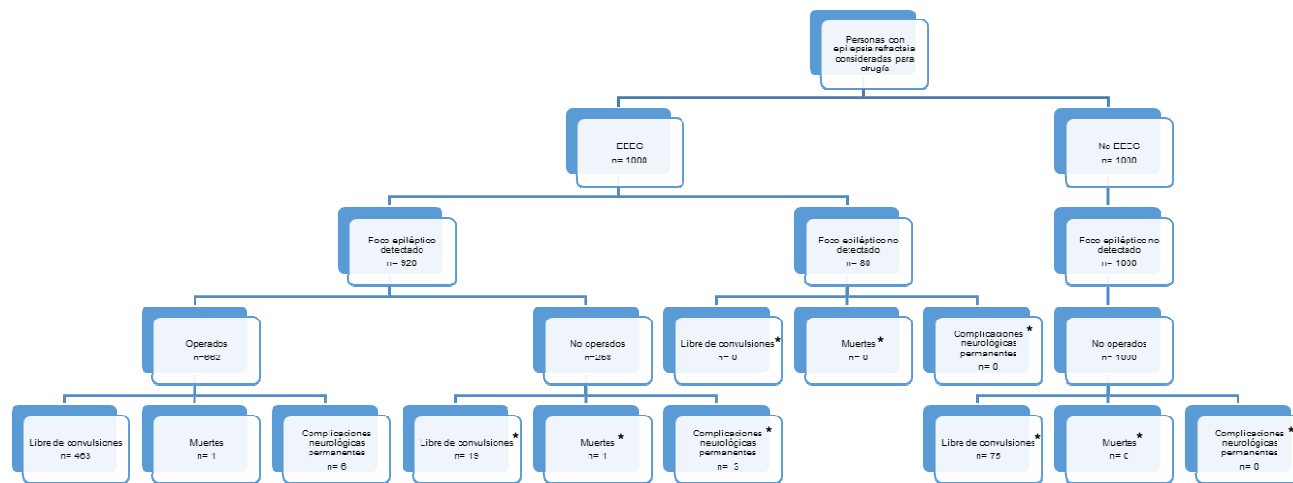
Marco: Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud

Perspectiva: perspectiva de la población.

Antecedentes

La epilepsia es un trastorno neurológico crónico [2] y se considera la condición neurológica grave más común [4]. Su incidencia anual en España se cifra en torno a 31-57/100.000 (entre 12.300 y 26.200 casos nuevos cada año en España) y su prevalencia en 5-10 casos por 1.000 habitantes, lo que supone aproximadamente 360.000 casos en España [10,11].

La mayoría de los pacientes con epilepsia logra un buen control de las crisis con el tratamiento con fármacos antiepilépticos, sin embargo, aproximadamente el 20-30% de los pacientes padece una epilepsia farmacorresistente [12], lo que supone 80.000 pacientes en España [71].



* Fuente de los datos: Nair DR. Management of Drug-Resistant Epilepsy. Continuum (Minneapolis). 2016 Feb;22(1 Epilepsy):157-72.

Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. Lancet Neurol 2008; 7: 1021-1031.

Problema

¿Es el problema prioritario?

☐ Incierto	☐ Varía	☐ No	☐ Probablemente no	☒ Probablemente sí	☐ Sí
--------------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------	---	--	--------------------------------

Las crisis que no cesan con el tratamiento farmacológico tienen un impacto negativo significativo en la calidad de vida general de los pacientes [15]. Además, la probabilidad de sufrir muerte súbita en epilepsia es un 40% mayor en comparación con los pacientes controlados. Cuatro de cada 10.000 personas con epilepsia farmacorresistente fallece cada año de muerte súbita [16].

Beneficios y perjuicios

¿Cuál es la certeza general de esta evidencia?

☐ No hay estudios incluidos	☐ Muy baja	☒ Baja	☐ Moderada	☐ Alta
--	--------------------------------------	---	--------------------------------------	----------------------------------

Por el diseño y el riesgo de sesgos de los estudios individuales (en general, el inicio de la intervención y el inicio del seguimiento no coincidieron en todos los participantes; se determinaron algunos aspectos de la intervención a posteriori o no se describieron en detalle y/o no aportó información suficiente sobre los datos perdidos) se definió la calidad como: baja ⊕⊕.

Resultado	Importancia relativa	Certeza de la evidencia (GRADE)
Libre de crisis (Engel I)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA
Mortalidad	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA
Complicaciones neurológicas permanentes	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA

¿Existe incertidumbre de importancia sobre cómo las personas valoran los resultados principales?

☐ Incertidumbre o variabilidad importantes	☐ Probablemente la incertidumbre o la variabilidad son importantes	☐ Probablemente la incertidumbre o la variabilidad no son importantes	☐ Incertidumbre o variabilidad no importantes	☒ No conocida
--	---	--	---	--

Resultado	EEEG	Efecto relativo PP (%) (IC 95%)
Libre de crisis (Engel I)	669/1868 participantes	34 (0,27-0,42)
Mortalidad	6/2959 participantes	0,2 (0,00-,002)
Complicaciones neurológicas permanentes	20/1314 pacientes	1 (0,00-0,03)

¿Los efectos indeseables anticipados son pequeños?

☐ Incierto	☐ Varía	☐ No	☐ Probablemente no	☒ Probablemente sí	☐ Sí
--------------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------	---	--	--------------------------------

¿Los efectos deseables anticipados son grandes?

☐ Incierto	☐ Varía	☐ No	☐ Probablemente no	☐ Probablemente sí	☒ Sí
--------------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------	---	---	---

¿Los efectos deseables son más grandes en relación con los efectos indeseables?

☐ Incierto	☐ Varía	☐ No	☐ Probablemente no	☐ Probablemente sí	☒ Sí
--------------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------	---	---	---

Uso de recursos

¿Los recursos requeridos son pequeños?

☐ Incierto	☐ Varía	☒ No	☐ Probablemente no	☐ Probablemente sí	☐ Sí
--------------------------------------	-----------------------------------	---	---	---	--------------------------------

La EEG es una alternativa más costosa que la no intervención para la localización de la zona epileptógena en pacientes con epilepsia refractaria programados para cirugía en España.

¿El incremento del coste es pequeño en relación con los beneficios netos?

☐	☐	☐	☐	☐	☒
Incierto	Varia	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí

La EEEG es una alternativa más efectiva que la no intervención para la localización de la zona epileptógena en pacientes con epilepsia refractaria programados para cirugía en España. Las ganancias en salud, en términos de AVAC, favorecen a la EEEG y parecen suficientes para compensar el incremento en el coste. La RCEI obtenida es de 12.100 €/AVAC. Estas cifras están significativamente por debajo de la disposición a pagar de 20.000-25.000 €/AVAC en España [108]. Los análisis de sensibilidad muestran que estos resultados son robustos.

Equidad

¿Cuál sería el impacto en las desigualdades en salud?

☐	☐	☐	☐	☐	☒
Incierto	Varia	Aumentado	Probablemente aumentado	Probablemente reducido	Reducido

En la actualidad en nuestro país, la tecnología se aplica tan solo en tres Centros, Servicios y Unidades de Referencia del SNS designados para la atención de la epilepsia refractaria: en las Unidades de Epilepsia del Hospital del Mar de Barcelona, el Hospital la Fe de Valencia y el Hospital Clínico y Provincial de Barcelona-Hospital San Joan de Déu. La implantación de la EEEG en el SNS reduciría las desigualdades en el acceso a esta tecnología por parte de los pacientes con epilepsia refractaria de cualquier comunidad.

Aceptabilidad

¿La opción es aceptable para las partes interesadas clave?

☒	☐	☐	☐	☐	☐
Incierto	Varia	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí

Viabilidad

¿La opción es factible de implementar?

☐	☐	☐	☐	☒	☐
Incierto	Varia	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí

La introducción de esta técnica se integra en el circuito de atención a los pacientes con epilepsia farmacorresistente por lo que no requiere

cambios organizativos drásticos. Sin embargo, se debe tener en cuenta que para la aplicación de la EEG es necesario un equipo multidisciplinar de especialistas con una formación específica en la materia (entre otros, epileptólogos, neurólogos y/o neuropediatras, neurocirujanos, especialistas en neuroimagen, neuropsicólogos y psiquiatras), que la aplicación de la EEG requiere personal con entrenamiento específico en procedimientos de implantación estereotáxica de electrodos, en interpretación de registros invasivos con EEG además de instalaciones con sistemas de registro avanzados con 128-256 canales, personal de enfermería con dedicación exclusiva 24h al día, electrodos y un sistema de estereotaxia para la implantación.

CONCLUSIONES

Tipo de recomendación

☐	☐	☐	☒	☐
Las consecuencias indeseables superan claramente las consecuencias deseadas en la mayoría de escenarios	Las consecuencias indeseables <i>superan probablemente</i> las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios	El balance entre consecuencias deseables e indeseables es <i>equilibrado</i>	Las consecuencias deseables <i>superan probablemente</i> las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios	Las consecuencias deseables <i>superan claramente</i> las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios

Tipo de recomendación	Recomendamos NO ofrecer esta opción	Sugerimos NO ofrecer esta opción	Sugerimos ofrecer esta opción	Recomendamos ofrecer esta opción
	☐	☐	☒	☐
Recomendación	Con la evidencia disponible en el momento de la elaboración de este informe y utilizando la disponibilidad a pagar más habitual utilizada para valorar los resultados de este tipo de estudios en España, se sugiere considerar la EEG para la localización de la zona epileptógena en pacientes con epilepsia refractaria candidatos a cirugía en los que no se haya podido determinar previamente la zona epileptógena mediante técnicas no invasivas.			

Posibilidades de investigación	Las áreas en las que sería importante investigación adicional son las siguientes: Investigación sobre las preferencias personales de los pacientes en cuanto a las opciones de tratamiento y los resultados. Investigación para identificar el uso de recursos en las personas sometidos a EEEG (evaluación EEEG, ingresos quirúrgicos, manejo postquirúrgico) y para los que reciben tratamiento conservador, con el fin de desarrollar estimaciones de costes más robustos para España.
---------------------------------------	--

