

Seguridad y efectividad de la terapia térmica inducida por láser en pacientes con epilepsia refractaria

Revisión sistemática

Laser interstitial thermal therapy
for patients with refractory epilepsy:
safety and effectiveness
A systematic review

INFORMES DE EVALUACION DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRODUCTOS DE SALUD



Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Familias

AETSA

Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Seguridad y efectividad de la terapia térmica inducida por láser en pacientes con epilepsia refractaria

Revisión sistemática

Laser interstitial thermal therapy
for patients with refractory epilepsy:
safety and effectiveness
A systematic review

INFORMES DE EVALUACION DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Martín López, Juliana Ester

Seguridad y efectividad de la terapia térmica inducida por láser en pacientes con epilepsia refractaria. Juliana Ester Martín López, Lorena Aguilera Cobos, María Piedad Rosario Lozano y Juan Antonio Blasco Amaro.— Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Madrid: Ministerio de Sanidad, 2021.

111 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

Depósito legal: SE 658-2021

1. Epilepsia 2. Terapia Láser 3. Resonancia Magnética I. Aguilera Cobos, Lorena II. Rosario Lozano, María Piedad III. Blasco Amaro. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía VI. España. Ministerio de Sanidad.

Autores: Juliana Ester Martín-López, Lorena Aguilera-Cobos, María Piedad Rosario-Lozano y Juan Antonio Blasco-Amaro.

Este documento ha sido realizado por la AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social 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 del SNS de 4 de marzo de 2019 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 13 de diciembre de 2019).

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud y Familias JUNTA DE ANDALUCÍA
Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla España – Spain
Ministerio de Sanidad
Paseo del Prado 18-20, 28014 Madrid - Spain

NIPO: en tramite

Depósito Legal: SE 658-2021



Cita sugerida: Martín-López JE, Aguilera-Cobos L, Rosario-Lozano MP, Blasco-Amaro JA. Seguridad y efectividad de la terapia térmica inducida por láser en pacientes con epilepsia refractaria. Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2021.

Seguridad y efectividad de la terapia térmica inducida por láser en pacientes con epilepsia refractaria

Revisión sistemática

Laser interstitial thermal therapy
for patients with refractory epilepsy:
safety and effectiveness
A systematic review

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Contribución de los autores

- Planificación y diseño de la investigación: Juliana Ester Martín López, Lorena Aguilera Cobos y Juan Antonio Blasco Amaro.
- Documentación: María Piedad Rosario Lozano
- Obtención de los datos: Juliana Ester Martín López y Lorena Aguilera Cobos
- Análisis y presentación de resultados: Juliana Ester Martín López y Lorena Aguilera Cobos
- Elaboración del manuscrito: Juliana Ester Martín López y revisado por Lorena Aguilera Cobos y Juan Antonio Blasco Amaro.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por los autores.

Agradecimientos

Los autores de este informe agradecen el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones al Dr. Gonzalo Olivares Granados, Unidad de Neurocirugía, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Índice

Índice de tablas y figuras	13
Resumen ejecutivo	15
<i>Executive Summary</i>	17
Lista de siglas y acrónimos	19
Introducción	21
Descripción del problema de salud	21
Opciones terapéuticas	22
Descripción de la intervención	23
Objetivos	29
Metodología	31
Identificación de la evidencia	31
Selección de los estudios	33
Evaluación del riesgo de sesgo	38
Extracción de los datos	40
Síntesis de los datos y presentación de la evidencia	41
Resultados	45
Descripción de la evidencia disponible	45
Estudios incluidos	46
Resultados sobre seguridad	59
Resultados sobre efectividad	67
Desenlaces secundarios	70
Análisis de sensibilidad	71
Discusión	73
Resultados y calidad de la evidencia	73
Aplicabilidad de los resultados	76
Fortalezas y limitaciones	78
Implicaciones para investigaciones futuras	80
Conclusiones	81
Referencias bibliográficas	83

Anexos.....	97
Anexo 1. Estrategias de búsqueda utilizadas	97
Anexo 2. Tabla resumen de hallazgos GRADE.....	103
Anexo 3. Estudios excluidos	104
Anexo 4. Estudios en marcha	107

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Principales componentes técnicos de los sistemas Visualase® (<i>Medtronic, Inc</i>) y Neuroblate® (<i>Monteris Medical</i>)	25
Tabla 2. Clasificación de Engel para valorar el control de las crisis tras la cirugía.....	36
Tabla 3. Principales características de los estudios incluidos	47
Tabla 4. Características basales de las poblaciones en los estudios incluidos.....	50
Tabla 5. Principales características de las intervenciones en los estudios incluidos.....	54
 Figura 1. Diagrama de flujo	 46
Figura 2. Resultados del análisis de MINORS para el sesgo en estudios individuales	57
Figura 3. Tasa global de complicaciones observadas en pacientes tratados con MRgLITT en los estudios incluidos	60
Figura 4. Tasa global de buen control de las crisis (Engel 1) observada en pacientes tratados con MRgLITT en los estudios incluidos.....	68
Figura 5. Tasa global de mejoras en el control de las crisis (Engel 2 y 3) observada en pacientes tratados con MRgLITT en los estudios incluidos	69

Resumen ejecutivo

Introducción: La epilepsia, un trastorno caracterizado por crisis convulsivas recurrentes, tiene un impacto negativo sobre la calidad de vida del paciente, asociada a morbilidad psicosocial, y de sus familiares. En pacientes con epilepsia resistente al tratamiento farmacológico la cirugía suele resultar un tratamiento eficaz. Sin embargo, no está exenta de riesgos asociados por lo que se han propuesto otras técnicas mínimamente invasivas para el tratamiento de estos pacientes. La terapia térmica intersticial con láser guiada por resonancia magnética (*Magnetic Resonance-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy*, MRgLITT) se ha propuesto como una opción de tratamiento viable para estos pacientes al no precisar la realización de craneotomía o el uso de radiación ionizante.

Objetivo: Evaluar la seguridad y efectividad de la MRgLITT en pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento médico.

Método: Para identificar estudios relevantes se desarrollaron estrategias de búsqueda específicas y se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas: *Ovid MEDLINE*, *EMBASE*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Centre for Reviews and Dissemination (CRD) Database*, y *la Web of knowledge (WOS)*, entre otras bases de datos. Se incluyeron estudios (aleatorizados o no), que analizaran el efecto de la realización de MRgLITT mediante un equipo estándar en pacientes (adultos o niños) con diagnóstico de epilepsia refractaria a tratamiento médico. Dos revisores independientes llevaron a cabo la selección de los estudios y la extracción de los datos relevantes, a la vez que evaluaron el riesgo de sesgo mediante la herramienta *MINORS*. La síntesis cuantitativa de la evidencia se centró en las complicaciones y el control de las crisis (clasificadas como Engel 1,2 y 3), mientras que el análisis de otras variables de resultado como la necesidad de reintervenciones, la mortalidad, los cambios en la frecuencia de las crisis, el tiempo libre de crisis y la calidad de vida u otros se analizaron de forma cualitativa. Además se estimó la heterogeneidad estadística y se utilizó la herramienta *GradePro* para valorar la calidad de la evidencia.

Resultados y conclusiones: Se identificaron 14 estudios clínicos de intervención no comparativos (9 de ellos con diseño prospectivo) que incluyeron un total de 266 pacientes. La tasa de complicaciones global

acumulada fue del 26% siendo las complicaciones más frecuentes los defectos en el campo visual, la cefalea, los hematomas o hemorragias y las alteraciones de los pares nerviosos craneales. Los problemas técnicos relacionados con MRgLITT fueron escasos (2,9% del total) y un 9,8% de los pacientes precisó una nueva intervención quirúrgica tras el tratamiento con MRgLITT. Dos estudios reportaron la ausencia total de muertes y uno registró una muerte por suicidio. En cuanto a la efectividad de MRgLITT, la tasa acumulada de pacientes con buenos resultados en el control de las crisis (Engel Clase I y/o libre de crisis incapacitantes) tras más de un año de la ablación con MRgLITT fue del 57%, siendo del 19% para la reducción de la frecuencia de la crisis comiciales (es decir, crisis incapacitantes esporádicas, prácticamente sin crisis o Clase 2 de Engel) y del 20% para la mejoría significativa en la frecuencia de las crisis (Clase 3 de Engel). La tasa acumulada de ausencia de mejoría significativa en la reducción de la frecuencia de las crisis (Clase Engel 4) fue del 18% y el tiempo medio hasta la primera crisis tras el tratamiento con MRgLITT fue de 5,1 meses. El 8,3% de los pacientes consiguió el abandono total de la medicación antiepiléptica y un 51,8% la reducción en el número de medicamentos o la dosis de alguno de ellos. El tiempo medio de hospitalización de los pacientes tratados con MRgLITT fue de 1,6 días. Ningún estudio analizó la calidad de vida de los pacientes con epilepsia refractaria sometidos a MRgLITT.

La certeza de la evidencia para los resultados clave es muy baja y es necesario el desarrollo futuro de estudios prospectivos y multicéntricos, con cohortes más grandes y periodos de seguimiento más prolongados.

Executive Summary

Introduction: Epilepsy, a disorder characterized by recurrent seizures, has a negative impact on the quality of life of the patient, associated with psychosocial morbidity, and of their relatives. In patients with epilepsy resistant to drug treatment, surgery is usually an effective treatment. However, open surgery is not exempt from associated risks and other minimally invasive techniques have been proposed for the treatment of these patients. Magnetic Resonance-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy (MRgLITT) has been proposed as a viable treatment option for these patients since it does not require a craniotomy or the use of ionizing radiation.

Objective: To evaluate the safety and effectiveness of MRgLITT in patients with epilepsy refractory to medical treatment.

Method: To identify relevant studies, specific search strategies were developed and the following electronic databases were consulted: Ovid MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Center for Reviews and Dissemination (CRD) Database, and the Web of knowledge (WOS), among other databases. Studies (randomized or not) analyzing the effect of MRgLITT using standard equipment in patients (adults or children) with a diagnosis of epilepsy refractory to medical treatment were included. Two independent reviewers carried out study selection and relevant data extraction, while assessing risk of bias using the MINORS tool. A quantitative synthesis of the evidence was developed for complications and seizure control outcomes (classified as Engel 1,2 and 3), while the analysis of other outcome variables such as the need for reinterventions, mortality, changes in seizure frequency, seizure-free time, and quality of life or others were qualitatively analyzed. In addition, statistical heterogeneity was estimated and the GradePro tool was used to assess the quality of the evidence.

Results and conclusions: Fourteen non-comparative intervention trials were identified (9 of them with prospective design) that included a total of 266 patients. The pooled postoperative complication rate was 26% and the most frequent complications were visual field defects, headache, bruising or haemorrhage, and cranial nerve abnormalities. Procedure-related adverse

events were rare (2.9% of the total) and 9.8% of the patients required a new surgical intervention after treatment with MRgLITT. Two studies reported the total absence of deaths and one of them notified a suicide death. Regarding the effectiveness of MRgLITT, the pooled rate of patients with good results in seizure control (Engel Class I and/or free of disabling seizures) after more than one year of ablation with MRgLITT was 57%, and 19% for a reduction in seizure frequency (i.e., sporadic disabling seizures, virtually no seizures, or Engel Class 2) and 20% for significant improvement in seizure frequency (Engel Class 3). The pooled rate for Engel Class 4 (i.e., no significant improvement in seizure frequency reduction) was 18% and the mean time to first seizure after MRgLITT treatment was 5.1 months. The 8.3% of the patients achieved total antiepileptic drug withdrawal and the 51.8% of patients showed a reduction in the number of medications or the dose of any of them. The mean time of hospitalization for patients treated with MRgLITT was 1.6 days. No study analyzed the quality of life of patients with refractory epilepsy who underwent MRgLITT.

The certainty of the evidence for the key outcomes is very low, and future development of prospective, multicenter studies, with larger cohorts and longer follow-up periods, is imperative.

Lista de siglas y acrónimos

AVLT.	<i>Auditory Verbal Learning Test</i>
BNT.	Pruebas de denominación de Boston (<i>Boston Naming Tests</i>)
BVMT.	<i>Brief Visual Memory Test</i>
CRD.	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CVLT.	<i>California Verbal Learning Test</i>
DE.	Desviación estándar
DM.	Diferencia de Medias
DME.	Diferencia de medias estandarizada
ECA.	Ensayos controlados aleatorizados
EEG.	Electroencefalograma
ETM.	Esclerosis temporal mesial
FDA.	<i>Food and Drug Administration</i>
FSIQ.	Coeficiente intelectual a escala completa (<i>Full-Scale of Intellectual Quotient</i>)
HH.	Hamartoma hipotalámico
IC.	Intervalos de confianza
ILAE.	Liga Internacional Contra la Epilepsia (<i>International League Against Epilepsy</i>)
LCR.	Líquido cefalorraquídeo
LITT.	Terapia Térmica Intersticial con Láser
LM.	<i>Logical Memory</i>
MRgLITT.	<i>Magnetic Resonance-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy</i>
mTLE.	Epilepsia del lóbulo temporal mesial
NI.	No informado
PRISMA.	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RM.	Resonancia magnetica
SLG.	Síndrome de Lennox-Gastaut
TC.	Tomografía computarizada
USD.	<i>United Stated Dollar</i>
VPA.	<i>Verbal Paired Associates</i>

WOS. *Web of knowledge (WOS)*

WMS. *Wechsler Memory Scale*

WVMS-IV. *Wechsler Verbal Memory Scale –IV*

Introducción

Descripción del problema de salud

La epilepsia es un trastorno paroxístico crónico de la función cerebral, caracterizada por ataques convulsivos recurrentes. Puede producir síntomas transitorios, trastornos del movimiento, de los sentidos o de la función mental¹. En 2014 el grupo de trabajo de la Liga Internacional contra la Epilepsia (*International League Against Epilepsy*: ILAE) elaboró una definición práctica de esta enfermedad que engloba cualquiera de las siguientes situaciones²: (1) al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con >24 h de separación entre ellas; (2) una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60 %) tras la aparición de dos crisis no provocadas; y (3) diagnóstico de un síndrome de epilepsia. Las causas de epilepsia se pueden clasificar, de forma general, en genéticas, estructurales, metabólicas, inmunes, infecciosas y de etiología desconocida. Las causas más frecuentes entre los pacientes adultos con diagnóstico de epilepsia son las vasculares, las degenerativas y las neoplásicas^{3,4}.

Se estima que esta enfermedad afecta alrededor de 50 millones de personas en todo el mundo y se diagnostica, cada año, a 5 millones de personas. Casi el 80% de las personas con epilepsia reside en países de ingresos bajos-medios, donde las tasas de prevalencia e incidencia de epilepsia son más elevadas que en países con ingresos más altos⁵. Entre 4 y 10 de cada 1000 individuos padecen epilepsia activa, es decir, sufren crisis continuas o necesitan tratamiento⁶.

La epilepsia tiene un impacto negativo sobre la calidad de vida del paciente, asociada a morbilidad psicosocial, y de sus familiares. Así, el riesgo de muerte prematura en personas con epilepsia es hasta tres veces mayor que en la población general y aproximadamente la mitad de los adultos con epilepsia tienen al menos otro problema de salud asociado (como depresión y ansiedad). Por ello, la epilepsia representa el 0.5% de la carga global de la enfermedad, una medida basada en el tiempo que combina años de vida perdidos debido a la mortalidad prematura y el tiempo vivido con menos salud⁶. Y todo ello unido a importantes implicaciones de carácter económico (en términos de necesidades de atención médica, muerte prematura y pérdida de productividad laboral) y social (estigmatización y discriminación)⁷.

El tratamiento con fármacos anticonvulsivantes en mono o politerapia puede resultar beneficioso en pacientes con epilepsia y constituye la primera opción de tratamiento. De hecho, casi la mitad de los pacientes quedan libres de crisis con el primer tratamiento de este tipo en monoterapia^{8,9}. Sin embargo, entre un 20 y 30% de los pacientes diagnosticados de epilepsia continúan sintomáticos a pesar de realizar tratamientos con combinaciones de al menos dos fármacos anticomiciales¹⁰⁻¹². Estos casos, considerados como epilepsia resistente o refractaria al tratamiento farmacológico, suponen un nuevo reto desde el punto de vista terapéutico.

Opciones terapéuticas

En pacientes con epilepsia resistente al tratamiento farmacológico, la cirugía suele resultar un tratamiento eficaz, especialmente en casos de epilepsia de lóbulo temporal mesial^{13,14}. Esta cirugía tiene el potencial de mejorar significativamente el control de las crisis en términos de frecuencia y gravedad e incluso la remisión total de las crisis convulsivas¹⁵, bien eliminando el foco epileptogénico (cirugía resectiva) o bien desconectando la red epiléptica (cirugía desconectiva). A pesar de los buenos resultados, el porcentaje de candidatos quirúrgicos potenciales que se someten finalmente a cirugía abierta de epilepsia es bajo¹⁶. Este hecho puede ser atribuible en parte al carácter invasivo de la intervención y a los riesgos asociados a la cirugía cerebral (morbilidad perioperatoria sustancial y potencial daño neuropsicológico), así como al tiempo de recuperación prolongado que requieren este tipo de intervenciones. En un intento de solventar estos inconvenientes se ha estudiado la utilidad de otras terapias no farmacológicas disponibles para pacientes con epilepsia resistente a al tratamiento farmacológico como la estimulación del nervio vago o la estimulación cerebral profunda. Sin embargo, aunque estas técnicas reducen el número de crisis, raramente consiguen su remisión total^{17,18}. En los últimos años, se han desarrollado técnicas quirúrgicas menos invasivas que van dirigidas de forma precisa a pequeñas áreas cerebrales, por lo que presumiblemente producen menos molestias y discapacidad temporal al paciente a la vez que consiguen una mayor preservación del tejido funcional en comparación con las resecciones abiertas tradicionales. Estas técnicas mínimamente invasivas, que constituyen nuevas opciones terapéuticas, incluyen la radiocirugía estereotáctica, la termocoagulación por radiofrecuencia estereotáctica, la ablación focalizada por ultrasonidos guiada por resonancia magnética y la terapia térmica inducida por láser¹⁹.

La radiocirugía estereotáctica generalmente se realiza con un dispositivo llamado *Gamma Knife* que dirige pequeños haces de radiación a un área cerebral concreta. Si bien esta técnica permite alcanzar lesiones profundas

atravesando estructuras más superficiales, el uso de radiación ionizante supone una limitación importante por complicaciones inherentes (edema y necrosis por radiación)²⁰. A diferencia de la radiocirugía, la termoablación es una técnica que consiste en el calentamiento de los tejidos para conseguir la desnaturalización de las proteínas y la destrucción tisular. De esta forma las técnicas termoablativas, más que reseca el tejido, lo destruyen *in situ*. La fuente de energía utilizada para producir el proceso de termoablación varía entre las diferentes técnicas e incluye la radiofrecuencia (en el caso de la termocoagulación por radiofrecuencia estereotáctica), los ultrasonidos (en la ablación focalizada por ultrasonidos guiada por resonancia magnética) y el láser (en la terapia térmica intersticial con láser, LITT, por sus siglas en inglés).

En el caso de la termoablación por radiofrecuencia, el tratamiento se realiza colocando de forma estereotáctica una fuente emisora de radiofrecuencia que proporciona corriente a frecuencias superiores a los 250kHz para calentar los tejidos circundantes a la lesión diana. Aunque esta técnica se ha usado inicialmente para el tratamiento de epilepsia del lóbulo temporal resistente al tratamiento farmacológico, se ha asociado a disfunciones hipotalámicas transitorias y significativas cuando se aplica a pacientes con hamartomas hipotalámicos²¹. Por su parte, la termoablación por ultrasonidos focalizados usa emisiones transcraneales de fuentes de ultrasonidos, que emiten frecuencias diferenciales que varían entre 230 a 1000 kHz para destruir mediante termocoagulación estructuras diana localizadas estereotácticamente²². Sin embargo, esta tecnología aún necesita más investigación sobre sus aplicaciones en el ámbito del tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento médico.

En este contexto, la terapia térmica intersticial con láser guiada por resonancia magnética (*Magnetic Resonance-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy*, MRgLITT) se ha convertido en una opción de tratamiento viable para ciertos pacientes con epilepsia resistente al tratamiento farmacológico. La combinación de LITT y resonancia magnética (RM) permite un control preciso de la zona de ablación térmica y la protección de estructuras adyacentes. Desde su incorporación al campo de la neurocirugía en 1990 y con una presencia notable desde 2007, el número de indicaciones de esta técnica ha aumentado considerablemente, empleándose desde entornos clínicos oncológicos y vasculares hasta la cirugía de la epilepsia^{13,23,24}.

Descripción de la intervención

La MRgLITT consiste en la ablación selectiva de lesiones o estructuras anatómicas mediante el calor liberado por láser²⁵ (energía térmica) para inducir daño al ADN intracelular, lo que en última instancia conduce a la muerte

celular por desnaturalización de las proteínas. Se trata de un procedimiento de ablación estereotáctica y que, a diferencia de las aplicaciones externas de láser, actúa a nivel intersticial o intraparenquimatoso. Y es que, aunque en sus orígenes esta técnica se utilizaba sin ningún control y la extensión de la coagulación térmica se estimaba en base a un efecto teórico en el tejido diana, actualmente este procedimiento permite que el cirujano controle de forma continua y en tiempo real la temperatura del tejido. Esto se consigue mediante la llamada “termografía por resonancia magnética”, un proceso utilizado para visualizar y cuantificar la administración de calor en el área de ablación y sus alrededores. Dicho proceso supone un avance importante ya que posibilita la protección de estructuras cercanas al tejido diana frente a posibles efectos perjudiciales, por lo que es esencial para la seguridad y eficacia del procedimiento²⁶.

En la actualidad están disponibles comercialmente dos dispositivos para llevar a cabo estos procedimientos ablativos. El primero de ellos en recibir la aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA) fue el sistema Visualase® en septiembre de 2008 (*Medtronic, Minneapolis, Minnesota*) y posteriormente, en octubre de 2016, el sistema NeuroBlate® (*Monteris Medical, Plymouth, Minnesota*)²⁷. Estas tecnologías combinan un sistema de aplicación láser con una estación de trabajo que procesa las imágenes y permite guiar, monitorizar y llevar a cabo la ablación tisular. Las principales diferencias entre los dos sistemas son la longitud de onda del láser que emplean, el método de enfriamiento utilizado, la producción de calor y el patrón de distribución. Por ejemplo, el sistema Visualase® tiene un láser continuo de diodo de 980 nm con una punta aplicadora en difusión que se enfría mediante solución salina mientras que el sistema NeuroBlate® utiliza un láser de pulso de diodo de 1064 nm con una sonda de punta difusora de disparo lateral que se enfría con CO₂²⁸. Una característica adicional del sistema NeuroBlate® es que incorpora la opción de realizar una ablación por láser direccional, de forma que la fuente láser puede ser orientada direccionalmente. Este tipo de ablación resulta especialmente útil a la hora de aplicar la energía térmica en el caso de dianas quirúrgicas con formas irregulares. Ambos sistemas (Visualase® y NeuroBlate®) incorporan además límites de temperatura y umbrales de seguridad que, al ser sobrepasados, desencadenan la desactivación del sistema previniendo de esta forma un daño térmico no deseado en órganos vitales próximos o estructuras circundantes²⁹⁻³¹. La Tabla 1 compara las principales características de ambos dispositivos.

Tabla 1. Principales componentes técnicos de los sistemas Visualase® (Medtronic, Inc) y Neuroblate® (Monteris Medical)		
Componente	Visualase®	Neuroblate®
Plataforma de interfaz del paciente		
Sonda láser		
Composición	Sílice dentro de la vaina de polímero	Sílice dentro de las cápsulas de zafiro
Diámetro (mm)	1,65	2,2 y 3,3
Dirección	Difusión	Difusión (FullFire™) o direccional (SideFire™)
Salida (W)	15, continua	Hasta 12, pulsada
Longitud de onda (nm)	980 (diodo)	1064 (diodo)
Mecanismo de enfriamiento	Salino	CO ₂ con control de temperatura por retroalimentación
Controlador de sonda	N/A	Avanzado y robótico
Marco	Basada en marco/sin marco	Basada en marco/sin marco
Compatibilidad con resonancia magnética	Si	Si
Estación de trabajo médico		
Software	Medtronic	M*Vision Pro
Apagado	Automático y manual	Automático y manual
Tabla adaptada de Langman <i>et al.</i> ³² * El apagado automático en el sistema Visualase® se activa si el cirujano selecciona el límite de temperatura cerca de una estructura crítica. † El apagado automático del sistema NeuroBlate® se activa si se detecta movimiento del paciente en la resonancia magnética.		

Independientemente del tipo de dispositivo utilizado, el primer paso para la aplicación de MRgLITT es la realización al paciente de una RM previa a la ablación, bien de forma intraoperatoria o inmediatamente antes del procedimiento²⁸. Las imágenes obtenidas permitirán identificar y hacer una selección volumétrica de la lesión diana, así como planear la trayectoria de la sonda láser³³. La intervención se realiza en un quirófano, donde el paciente

se coloca en posición lateral, supina o prona dependiendo de la localización de la lesión y donde se le administra anestesia general. El procedimiento es realizado por neurocirujanos entrenados en el manejo del dispositivo, si bien también pueden participar otros profesionales como técnicos especializados en MRgLITT, personal de enfermería y auxiliar³⁴. La trayectoria del aplicador se guía mediante estereotaxia, un procedimiento que consiste en el cálculo de una trayectoria lineal utilizando métodos geométricos (como por ejemplo, un marco estereotáctico o un robot navegado), que permite alcanzar el objetivo quirúrgico dentro del cráneo de forma mínimamente invasiva y con un alto grado de precisión. Para registrar y planificar la trayectoria a seguir se utiliza un *software* de navegación que determina el punto de entrada apropiado, el objetivo y el ángulo de trayectoria. Se realiza una perforación en el cráneo mediante un pequeño orificio de 3,2 mm de diámetro para proceder a la inserción del aplicador láser que incorpora una sonda óptica. Esta/s sonda/s láser se hace avanzar a través del tornillo de anclaje al hueso hasta alcanzar el centro de la lesión. Antes de comenzar la ablación se vuelven a obtener imágenes por RM con doble finalidad: (1) mostrar la longitud total de la sonda y garantizar su posicionamiento preciso en la lesión, (2) servir de referencia anatómica para superponer las imágenes térmicas en tiempo real.

Una vez realizada la RM se procede a la ablación de la lesión. El daño tisular inducido mediante ablación depende de la temperatura alcanzada en el tejido tratado y del tiempo total que se aplica la energía térmica. Así, entre los 46°C y los 60°C el daño celular es irreversible, mientras que a partir de los 60°C tiene lugar la desnaturalización de las proteínas y la necrosis por coagulación inmediata²⁶. Por otra parte, la penetración tisular del LITT puede alcanzar entre los 2 y los 10 mm³⁵ si bien depende, entre otros factores, de la amplitud de onda utilizada. Las fibras del láser pueden ser ópticas o de zafiro, siendo las segundas más duraderas y eficientes puesto que poseen una mayor resistencia al calor y conducen el láser con una mínima absorción de la energía. Las imágenes obtenidas por RM antes y durante el procedimiento se envían a una estación de trabajo que cuantifica el daño tisular usando la ecuación de Arrhenius. Según este modelo, la necrosis tisular completa se produce entre los 25 y los 240 minutos a una temperatura de 43°C^{26,36}. En base a este modelo se pueden visualizar los cambios en la temperatura y monitorizar los daños irreversibles por muerte celular debida a la desnaturalización de los tejidos. La superposición de estas imágenes con las obtenidas como referencia antes de la ablación permite generar mapas térmicos a tiempo real codificados por colores. Durante el procedimiento el catéter puede reposicionarse de nuevo y el proceso puede repetirse para extender el área de ablación cuando sea necesario. En los pacientes que no logran la libertad total de crisis tras el procedimiento, la intervención con

MRgLITT puede repetirse (incluso varias veces), manteniendo la posibilidad de realizar una cirugía abierta resectiva si fuera necesario. Además, en los casos que estén implicados múltiples focos potencialmente epileptogénicos, la MRgLITT se puede aplicar de forma secuencial³⁷.

En comparación con los tratamientos tradicionales, MRgLITT ofrece una serie de ventajas potenciales en el manejo de pacientes con epilepsia refractaria³⁸. En primer lugar, esta técnica no se asocia a riesgo de daño por radiación ionizante, evitando el desarrollo de necrosis por radiación o de malignidad secundaria inherente a otras técnicas. En segundo lugar, es un procedimiento que no requiere la realización de craneotomía abierta, lo que posibilitaría el tratamiento de pacientes con problemas hemodinámicos o de cicatrización. En tercer lugar, esta técnica permitiría acortar el tiempo del procedimiento para lograr la ablación tumoral completa y esto podría llevar asociada una reducción en el tiempo de anestesia. En pacientes con epilepsia, se ha observado que el tiempo medio total del procedimiento de MRgLITT es de 2.6 ± 0.4 horas³⁹, es decir, requiere un tiempo más corto que el empleado por la mayoría de las craneotomías abiertas realizadas en pacientes con epilepsia refractaria. Esto podría reducir también el tiempo de estancia en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y el tiempo global de hospitalización, llevando asociada una incorporación más temprana a la vida laboral en comparación con la cirugía abierta⁴⁰. No obstante, también hay que tener en cuenta que el tiempo de procedimiento es variable dependiendo de una serie de factores (como la ubicación y tamaño de la lesión, el tipo de sistema utilizado y el tipo de método de registro) y que es necesaria una comparación directa entre ambos procedimientos en este sentido. En cuarto lugar, la inserción del catéter de MRgLITT permite tratar lesiones consideradas inoperables por cirugía abierta en el pasado y ofrece la oportunidad de realizar tratamientos repetidos con múltiples orientaciones de lesiones con distintas localizaciones anatómicas. Por último, debido a que el procedimiento precisa una única incisión inferior a 4 mm en el cuero cabelludo, los pacientes pueden recibir otros tratamientos rápidamente sin esperar a la curación completa del tejido necesaria tras una craneotomía.

Sin embargo, la MRgLITT también se asocia a una serie de riesgos que pueden clasificarse en 2 categorías clave: los riesgos relacionados con la inserción del catéter y los asociados a la ablación térmica. Los riesgos relacionados con la inserción del catéter son similares a los que implica la realización de una biopsia (se ha asociado a hemorragias postoperatorias y la formación de hematomas en el lugar de la cirugía) además de los derivados de la colocación del electrodo en un lugar incorrecto. Los riesgos relacionados con el procedimiento de ablación son la ablación subtotal y el daño térmico involuntario, asociados principalmente a déficits de campos visuales y déficits de memoria y lenguaje⁴⁰, deterioro cognitivo y/o empeoramiento

del humor posoperatorios⁴¹), especialmente en los casos en los que las lesiones tienen una geometría compleja y estructuras cercanas críticas. De hecho, en abril de 2018 la FDA publicó una actualización⁴² sobre el riesgo de sobrecalentamiento de los tejidos derivado de problemas de precisión en la termometría por RM. En ella, la agencia continuaba reiterando su alerta de seguridad y recomendando a los profesionales sanitarios que consideren y discutan con los pacientes los beneficios y riesgos de estos dispositivos, así como cualquier modalidad alternativa de tratamiento caso por caso. También sugería que los proveedores de atención médica conozcan y revisen la nueva información de los fabricantes de MRgLITT y recomendaba que se tomen algunas medidas de precaución durante el procedimiento, en el caso de que se determine que la MRgLITT es el mejor tratamiento disponible.

En cuanto a sus indicaciones, la MRgLITT está aprobada para muchas indicaciones quirúrgicas, incluyendo la cirugía general, gastroenterología, ginecología y urología. En el campo de la epilepsia, la MRgLITT se presenta como una opción de tratamiento útil para la ablación de focos epileptógenos localizados y/o que se sitúan en estructuras profundas (como en la epilepsia del lóbulo temporal mesial (mTLE) y el hamartoma hipotalámico (HH) así como para la ablación de múltiples lesiones (como ocurre en la esclerosis tuberosa y las displasias corticales focales complejas y profundas) sin necesidad de realizar múltiples craneotomías. En general, se puede considerar el tratamiento con MRgLITT cuando las lesiones son pequeñas ($\leq 2-3$ cm), así como en lesiones grandes y profundas (como por ejemplo el HH y las lesiones localizadas en el lóbulo insular)⁴³. Con este espectro de indicaciones, en los últimos años se ha observado un aumento del interés científico en la aplicación de la MRgLITT en la cirugía de la epilepsia como alternativa a la cirugía abierta por un potencial menor número de complicaciones y mayor número de ventajas derivadas de la ausencia de craneotomía. Sin embargo, la seguridad y efectividad de MRgLITT en el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento médico sigue sin estar clara.

Objetivos

El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar la seguridad y efectividad de la MRgLITT en pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento médico.

Los objetivos específicos son:

- Evaluar la seguridad de MRgLITT en términos de complicaciones quirúrgicas o eventos adversos (hemorragias, déficits cognitivos y visuales, entre otros), necesidad de reintervención y mortalidad en personas con epilepsia refractaria al tratamiento médico.
- Evaluar la efectividad clínica de la MRgLITT sobre el control de las crisis, el tiempo libre de crisis, la calidad de vida y el tratamiento farmacológico antiepiléptico, así como sobre otros resultados organizativos (tiempo de estancia hospitalaria) en personas con epilepsia refractaria al tratamiento médico.
- Comparar los efectos, cuando sea posible, de la MRgLITT con los obtenidos por otras técnicas mínimamente invasivas en pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento.

Estos objetivos se podrían traducir en la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la seguridad y efectividad clínica de la MRgLITT como tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento médico?

Metodología

Identificación de la evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda inicial exploratoria para identificar síntesis de evidencia (revisiones sistemáticas, informes de evaluación de tecnologías y guías de práctica clínica basadas en evidencia) que proporcionaran una idea del volumen de literatura disponible sobre el tema de estudio y permitiera identificar los términos clave a utilizar en la estrategia de búsqueda. Posteriormente, desarrollamos estrategias de búsqueda específicas según el formato PICO (Población, Intervención, Comparación y Resultados-*Outcomes*-) empleando terminología libre y controlada para identificar los principales estudios relevantes. Las bases de datos electrónicas consultadas y la fecha de cierre de las búsquedas fueron las siguientes:

- Medline: *Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily* hasta el 12 de diciembre de 2019,
- EMBASE (*Evidence Based Medicine*): Embase.com, hasta el 16 de diciembre de 2019,
- *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), hasta el 16 de diciembre de 2019,
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD) Database*, hasta el 16 de diciembre de 2019,
- *Web of knowledge (WOS)*, hasta el 16 de diciembre de 2019,
- *Otras bases de datos: Además se consultaron las siguientes bases de datos:*
 - *Evidence Search (NICE)* (hasta el 20 de enero de 2020)
 - *CMA Infobase Clinical Practice Guidelines* (hasta el 21 de enero de 2020)
 - *Alberta - Toward Optimized Practice* (hasta el 22 de enero de 2020)
 - *British Columbia - Guidelines and Protocol Advisory Committee (GPAC)* (hasta el 23 de enero de 2020)
 - *Registered Nurses' Association of Ontario – Nursing Best Practice Guidelines* (hasta el 25 de enero de 2020)
 - *New Zealand - Guidelines Group (NZGG)- GUIDELINECENTRAL* (hasta el 26 de enero de 2020)
 - *Singapore - Ministry of Health Singapore Practice Guidelines* (hasta el 27 de enero de 2020)

- *UK- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE Guidance) (hasta el 28 de enero de 2020)*
- *UK- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (hasta el 29 de enero de 2020)*
- *US- Preventive Services Task Force (USPSTF) (hasta el 30 de enero de 2020)*
- *US- Clinical Practice Guidelines at University of California (hasta el 31 de enero de 2020)*
- *GuíaSalud (hasta el 1 de febrero de 2020)*
- *Australian Clinical Practice Guidelines (hasta el 2 de febrero de 2020)*
- *<http://effectivepractice.org> (hasta el 3 de febrero de 2020)*
- *Guidelines International Network (GIN) (hasta el 4 de febrero de 2020)*
- *Tripdatabase (hasta el 5 de febrero de 2020)*
- *global index medicus (hasta el 6 de febrero de 2020)*
- *<https://www.guidelinesinpractice.co.uk/> (hasta el 8 de febrero de 2020)*
- *Ontario College of Family Physicians OCFP (hasta el 9 de febrero de 2020)*
- *Health Quality Ontario (HQQ) (hasta el 10 de febrero de 2020)*
- *Regulation and Quality Improvement Authority (RQIA) (hasta el 11 de febrero de 2020)*
- *Institute for Clinical System Improvement-UK (hasta el 12 de febrero de 2020)*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (hasta el 13 de febrero de 2020)*
- *Australian Government. Department of health <https://www.pmc.gov.au/> (hasta el 14 de febrero de 2020)*
- *Servicio Andaluz de Salud http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal/documentosAcc.asp?pagina=gr_cartera_I_2_6_7 (hasta el 15 de febrero de 2020)*
- *Generalitat Catalunya <http://canalsalut.gencat.cat/> (hasta el 16 de febrero de 2020)*

Los detalles de las estrategias de búsqueda utilizadas en MEDLINE, EMBASE y *Cochrane* se muestran en el Anexo 1. Para la búsqueda en el resto de bases de datos se utilizaron estrategias abiertas empleando texto libre con términos (como “*epilepsy*”, “*laser interstitial thermal therapy*” o “*laser*”) combinados mediante operadores booleanos. Las búsquedas se restringieron por tipo de estudio (excluyéndose las cartas al editor, los casos

(excluyéndose las cartas al editor, los casos clínicos y los comentarios editoriales), así como a los estudios realizados en humanos. No se utilizaron otros límites por fecha o por idioma.

Consulta de otros recursos

Además de la consulta en estas bases de datos, también se revisaron de forma manual las listas de referencias de los estudios identificados con el objetivo de identificar otros estudios relacionados que pudieran cumplir nuestros criterios de inclusión. En el caso de identificar estudios de datos no publicados y susceptibles de ser incluidos, se contactó con los correspondientes autores para intentar recuperarlos.

Selección de los estudios

Las referencias identificadas durante las búsquedas en las bases de datos electrónicas descritas se importaron en la sección de gestión de referencias de la aplicación informática Covidence (<https://www.covidence.org/>) donde se identificaron y eliminaron las referencias duplicadas. Dos revisores de forma independiente (EML y LAC) filtraron el resto de referencias por título y resumen usando los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Tipos de estudios

Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados (ECA) (también ensayos cruzados) y, ante la posible ausencia de este tipo de estudios en la literatura científica, se decidió incluir también estudios no aleatorizados (estudios de cohortes, caso-control y series de casos prospectivas y / o retrospectivas), así como revisiones sistemáticas y metanálisis de estos estudios. Incluimos estudios en cualquier idioma que proporcionaran información bien definida sobre las características de la población analizada o se pudiera obtener a través del contacto con sus autores.

Se excluyeron estudios con cualquier otro tipo de diseño, entre ellos, revisiones narrativas, resúmenes a congresos, comentarios, editoriales y cartas al editor. Las publicaciones que incluían series de pacientes repetidas y procedentes de la misma institución fueron excluidas a menos que proporcionaran variables de resultados diferentes, en cuyo caso fueron agrupadas asignando como referencia la más reciente para su revisión.

Tipos de participantes

Se incluyeron los estudios en los que los pacientes eran niños, adolescentes y adultos y tenían un diagnóstico médico de epilepsia (de cualquier tipo) activa

y refractaria a tratamiento médico (CIE-10:G40.909). Dicho diagnóstico de epilepsia refractaria debía ser entendido como el fracaso de dos intentos de pautas de tratamiento farmacológico anticonvulsivo, tolerado, elegido y utilizado adecuadamente (ya sea en monoterapia o en combinación) para lograr el mantenimiento del *status* libre de crisis⁴⁴. No se estableció ninguna restricción con respecto al tratamiento farmacológico concomitante de los pacientes incluidos, de forma que en los casos en los que estuvo disponible esta información se registró en la tabla de evidencia correspondiente. Se incluyeron también aquellos estudios primarios en los que solo una proporción de los participantes cumplía los criterios de inclusión (como por ejemplo la resistencia al tratamiento médico) siempre y cuando los resultados se presentaran de forma desagregada para este subgrupo de pacientes.

Se excluyeron los estudios en los que no se proporcionaba información suficiente sobre la resistencia al tratamiento médico, los estudios en los que la epilepsia estaba controlada con terapia anticonvulsivante y aquellos estudios en los que todos los pacientes incluidos habían sido sometidos a algún tipo de procedimiento quirúrgico previo.

Tipo de intervención

Se incluyeron los estudios en los que la intervención experimental consistía en la realización de MRgLITT mediante un equipo estándar. No se estableció ninguna restricción con respecto a los parámetros técnicos de la intervención, su duración en el tiempo, o el número de sesiones de tratamiento.

Se excluyeron de esta revisión los estudios que analizaban el uso combinado de MRgLITT con diferentes técnicas quirúrgicas, salvo los casos en los que menos de un 25% de la población recibía ambos tratamientos y los resultados se proporcionaban de forma independiente. Tampoco se incluyeron los estudios en los que se analizaban los resultados del uso combinado de MRgLITT con otro tipo de intervenciones.

Tipos de comparador

Se incluyeron los estudios con y sin intervención a comparar. En el caso de que el estudio incluyera grupo comparador, se incluían si la intervención a comparar era una de las siguientes opciones:

- Termoablación con radiofrecuencia
- Termoablación con ultrasonidos focalizados
- Radiocirugía (*gammaknife*)

Tipos de medidas de resultados (desenlaces)

Se incluyeron los estudios que incluían suficiente información sobre los desenlaces considerados como resultados primarios y secundarios relevantes para esta revisión. De esta forma, se incluyeron los estudios que proporcionaban datos, como mínimo, de un resultado relacionado con el control de las crisis postoperatorias así como una evaluación inicial y una evaluación posterior a la intervención durante al menos una media (o en su defecto mediana) de 12 meses de seguimiento. También se incluyeron estudios que proporcionaran información de alguno de los resultados descritos a continuación:

Desenlaces principales

1. Seguridad

- Complicaciones/eventos adversos derivados de la intervención: se realizó la selección de los términos sobre eventos adversos de manera precisa y sistemática, tanto por su naturaleza como por el momento en que tuvieron lugar, utilizando los criterios definidos por MedDRA (Diccionario médico para autoridades reguladoras). Los eventos adversos incluyeron: hemorragias, déficits de campo visual, déficits cognitivos y otras complicaciones médicas generales tras la intervención. Se registraron los eventos adversos y complicaciones ocurridos durante el periodo perioperatorio, postoperatorio y en cualquier momento durante y al final del seguimiento y recabando información tanto del número total de complicaciones como las complicaciones por participante. Los resultados cognitivos postintervención se determinaron mediante los cambios con respecto a las puntuaciones medias iniciales medidas con cuestionarios estandarizados y validados y, en caso contrario, se recopiló información sobre la validez del instrumento para decidir su aceptación. Los datos sobre puntuaciones a cuestionarios y herramientas se clasificaron en dominios cognitivos específicos siguiendo las directrices de manuales sobre cuestionarios neuropsicológicos^{45,46}.
- Necesidad de reintervención/es, entendida como el número de intervenciones necesarias por cualquier causa y desarrolladas posteriormente a la realización de MRgLITT.
- Mortalidad, entendida como el número de fallecimientos por causa específica tanto inmediatamente después del procedimiento como en cualquier momento durante el seguimiento.

2. Efectividad clínica

- Control de las crisis. Este resultado se clasificó según las 4 categorías propuestas por Engel con sus respectivas subcategorías^{47,48} (Tabla 2), bien porque fueran asignadas directamente por los autores del estudio o bien se asignaron en función de la definición de los resultados proporcionados por los autores. Además, se siguieron las recomendaciones de la Comisión de Neurocirugía de la ILAE⁴⁹ con respecto a la subdivisión de los pacientes incluidos en la categoría 1 de la escala de Engel.

Tabla 2. Clasificación de Engel para valorar el control de las crisis tras la cirugía ^{47,48}	
Clasificación de Engel	Descripción
Clase 1: Libre de crisis incapacitantes	1A: Completamente libre de crisis desde la cirugía 1B: Solamente crisis parciales simples no incapacitantes desde la cirugía 1C: Algunas crisis incapacitantes después de la cirugía pero libre de estas durante al menos dos años 1D: Crisis generalizadas al interrumpir el tratamiento con farmacológicos antiepilépticos solo clase 2 (crisis incapacitantes raras; "casi sin crisis")
Clase 2: Casi sin crisis (crisis incapacitantes esporádicas)	2A: Inicialmente libre de crisis incapacitantes pero persisten algunas de forma esporádica 2B: Crisis incapacitantes esporádicas desde la cirugía 2C: Crisis incapacitantes ocasionales desde la cirugía pero muy raras durante al menos dos años 2D: Solamente crisis nocturnas
Clase 3: Mejoría significativa	3A: Reducción significativa del número de crisis 3B: Intervalos prolongados libres de crisis por un tiempo superior al 50% del periodo de seguimiento pero no menor a dos años
Clase 4: Sin mejoría significativa	4A: Sin reducción significativa de las crisis 4B: Sin cambios apreciables en las crisis 4C: Empeoramiento de las crisis

Para la evaluación dicotómica de los resultados sobre el control de crisis, los resultados se agruparon en:

1. Resultados favorables (categorías de Engel 1, 2 y 3), que a su vez se subdividió en:

- a) “Buenos resultados”, entendidos como el control de las crisis o el estado libre de crisis (clase 1 de Engel) durante al menos un año. Teniendo en cuenta que en la categoría 1 de Engel se incluye tanto a pacientes completamente libres de crisis, como otros que aún las presentan pero no son incapacitantes, se definió libertad de crisis como la ausencia total de crisis desde la cirugía (clase 1A).
- b) “Mejoras en los resultados”, entendidos como el control casi completo o una mejoría moderada de las crisis (Clases 2 y 3 de Engel).

2. Resultados desfavorables (clase de Engel 4), entendiendo como “empeoramiento de los resultados” la observación de reducciones no significativas, la ausencia de cambios, el empeoramiento de la frecuencia de las crisis durante el período de tratamiento (Clase 4 de Engel).

- Tiempo libre de crisis, entendido como la cantidad de tiempo durante el cual el paciente queda libre de crisis epilépticas.
- Calidad de vida: determinada por los cambios con respecto a las puntuaciones medias iniciales y medidas con cuestionarios sobre calidad de vida validados.

Desenlaces secundarios

- Cambios en el tratamiento farmacológico antiepiléptico, determinadas mediante las diferencias postablación con MRgLITT en el número o dosis de fármacos antiepilépticos con respecto a los valores previos a la intervención.
- Resultados organizativos: tiempo de estancia hospitalaria

Obtención de textos completos

Se obtuvieron los textos completos de los estudios potencialmente relevantes, así como de aquellos cuya inclusión era dudosa para comprobar que cumplían de forma explícita los criterios de inclusión/exclusión. Se identificaron y agruparon múltiples publicaciones de un mismo estudio, de modo que cada estudio fuera la unidad de interés en la revisión en lugar de cada publicación

independiente. Las discrepancias surgidas durante el proceso de selección entre ambos revisores se resolvieron mediante consenso.

Durante todo el proceso se documentó el número de registros obtenidos en la búsqueda, el número de estudios incluidos y excluidos y las razones de la exclusión. Con esta información se diseñó un diagrama de flujo siguiendo las directrices recogidas en la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁵⁰.

Evaluación del riesgo de sesgo

Nuestra intención inicial fue evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos utilizando la herramienta ROBINS-I, pero esto no fue posible dado que la naturaleza de los estudios incluidos fue principalmente no comparativa (o con un comparador distinto al objetivo) y un requisito básico de esta herramienta es que el estudio a evaluar sea de tipo comparativo. Por ello, para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos y determinar en qué medida habían abordado la posibilidad de sesgo en su diseño, realización y análisis se utilizó la herramienta MINORS⁵¹. Siguiendo esta herramienta, se evaluó la calidad metodológica de cada estudio incluido en función a los siguientes dominios:

- La definición de un objetivo claro, considerando que la pregunta abordada fuera precisa y relevante a la luz de la literatura disponible,
- La inclusión de pacientes de forma consecutiva de todos los pacientes potencialmente aptos para la inclusión,
- Un registro prospectivo de los datos de acuerdo con un protocolo establecido antes del comienzo del estudio,
- El empleo de variables de resultado apropiadas al objetivo del estudio y explicación inequívoca de los criterios utilizados para evaluar los desenlaces principales y evaluados según un análisis por intención de tratar,
- La evaluación imparcial (ciega) de los desenlaces del estudio (o en su defecto la explicación de los motivos para no cegar),
- Un período de seguimiento apropiado al objetivo del estudio que permitiera evaluar los desenlaces primarios y los posibles eventos adversos (≥ 24 meses),
- Unos porcentajes de pérdidas durante el seguimiento inferiores al 5%,
- El cálculo del tamaño muestral de forma prospectiva con un intervalo de confianza del 95%, de acuerdo con la incidencia esperada del

evento de resultado, acompañado de información sobre el nivel de significación estadística y estimaciones de potencia al comparar los resultados.

Además, en el caso de que el estudio a evaluar tuviera una naturaleza comparativa con una intervención objetivo, se tuvieron en cuenta los siguientes criterios adicionales:

- El establecimiento de un grupo de control adecuado, en el que los pacientes son sometidos a una intervención terapéutica reconocida como la óptima de acuerdo con los datos publicados disponibles,
- La comparación entre grupos se realiza de forma contemporánea, es decir, durante el mismo período de tiempo (sin comparaciones históricas),
- La similitud entre los grupos a comparar, tanto con respecto a criterios distintos de los desenlaces como a la ausencia de factores de confusión que podrían sesgar la interpretación de los resultados,
- El empleo de análisis estadísticos adecuados al tipo de estudio y que incluyan el cálculo de intervalos de confianza o riesgos relativos.

Para cada uno de los dominios de esta herramienta, dos revisores independientes (EML y LAC) valoraron si los autores del estudio hicieron suficientes intentos para minimizar los sesgos en su estudio y los clasificaron como de “riesgo indeterminado” (no informado), “riesgo alto” (informado pero inadecuado) o “riesgo bajo” (informado y adecuado) y los puntuaron con 0, 1 ó 2 puntos, respectivamente. Se consideró una puntuación total ideal de 16 puntos para estudios no comparativos y de 24 para estudios comparativos.

Las discrepancias se resolvieron mediante consenso y los resultados de la evaluación de los sesgos se resumieron en una tabla y un gráfico de ‘riesgo de sesgo’. En los casos en los que se consideró necesario, esta evaluación se hizo de forma específica para cada desenlace. En los casos en los que no se dispuso de información suficiente para establecer un juicio, este hecho fue recogido explícitamente en el informe de revisión completo. Los resultados del análisis acumulado se interpretaron considerando los resultados en función del riesgo de sesgo.

Extracción de los datos

Ambos revisores (EML y LAC) llevaron a cabo de forma independiente la lectura de los textos completos y la extracción de los datos de cada estudio incluido usando formularios predefinidos y adaptados a tablas estandarizadas disponibles en la plataforma informática Covidence. Las tablas diseñadas para la extracción de los datos, fueron tablas *ad hoc* que recogían las principales variables incluidas en cada estudio, así como una descripción de todos los estudios incluidos. En los casos en los que faltaban datos o había dudas sobre detalles metodológicos, se contactó con los autores de los estudios primarios. Se extrajo la información de cada uno de los estudios incluidos en relación a las siguientes variables:

- **Datos del estudio:** Periodo de investigación/duración del estudio, país /región de procedencia, tamaño de muestra, criterios de inclusión y diseño del estudio.
- **Participantes:** características demográficas y clínicas de los participantes en cuanto a edad, sexo, número de lesiones patológicas, nivel educativo, duración y tipo de la epilepsia, tratamiento con antiepilépticos, frecuencia de crisis e intervenciones realizadas previamente.
- **Intervención:** características de la intervención como diagnóstico preoperatorio por RM, tipo de dispositivo y plataforma estereotáctica utilizados, trayectoria, energía media de ablación, tipo de anestesia, volumen intraoperatorio extirpado, número de ablaciones, duración media del procedimiento, y tratamiento perioperatorio.
- **Desenlaces:** los resultados primarios incluyeron mortalidad, eventos adversos de la intervención, necesidad de reintervención/es, control de las crisis, cambio en la frecuencia de las crisis, tiempo libre de crisis y calidad de vida. Las variables de resultado secundarias incluyeron resultados organizativos y tasas de abandono a lo largo del seguimiento.
- **Seguimiento:** duración, pérdidas o bajas durante el seguimiento, etc.
- **Financiación del estudio**
- **Declaración de conflictos de interés**

Todas las discrepancias detectadas entre ambos revisores durante esta fase de extracción de datos se resolvieron mediante consenso. Posteriormente, todos los datos relevantes de los estudios incluidos se exportaron al *software* RevMan v 5.4 para su posterior análisis.

Síntesis de los datos y presentación de la evidencia

Una vez registradas las características de cada estudio incluido y evaluar su calidad y riesgo de sesgo, y siempre que los datos necesarios estuvieran disponibles, se realizó un análisis acumulado con el *software* informático RevMan v5.4. La síntesis cuantitativa de la evidencia se centró en las complicaciones y el control de las crisis (Engel 1,2 y 3), clasificadas como desenlaces clave por su relevancia clínica. El análisis de otras variables de resultado, como la necesidad de reintervenciones, la mortalidad, los cambios en la frecuencia de las crisis, el tiempo libre de crisis y la calidad de vida u otros desenlaces que podrían verse afectados por la intervención, se analizaron de forma cualitativa siempre y cuando la información estuviera disponible.

Para datos dicotómicos, se registró el número de participantes en cada estudio que experimentaron el desenlace de interés y el número de participantes evaluados al final del estudio. Se calcularon las tasas de prevalencia a partir de proporciones brutas con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95% utilizando el método de Wilson⁵² y la calculadora disponible en <https://epitools.ausvet.com.au/ciproportion>. Los errores estándar de cada estimación ajustada se calcularon a partir de los intervalos de confianza del 95% y los datos se exportaron a RevMan v 5.4. Se realizó un metanálisis de estas proporciones cuando fue apropiado mediante el uso del método genérico del inverso de la varianza y se generaron *forest plots* mostrando las tasas acumuladas de prevalencia con los correspondientes intervalos de confianza del 95%. Con el objetivo de tener en cuenta la posible diversidad clínica y metodológica entre los estudios analizados se utilizó un modelo de efectos aleatorios (DerSimonian y Laird⁵³) en los casos en los que encontramos una heterogeneidad estadística considerable según el valor estadístico I^2 ($> 50\%$), ya que este método asume una variación desigual entre los estudios y distribuye la ponderación estadística de una manera más conservadora. En caso contrario se utilizó un modelo de efectos fijos.

Para datos continuos, el efecto del tratamiento se midió usando la diferencia de medias (DM), o la diferencia de medias estandarizada (DME) en el caso de que los estudios combinaran los resultados medidos con diferentes escalas de medida, con sus respectivos IC del 95%.

Evaluación de la heterogeneidad

Se evaluó la heterogeneidad clínica y estadística para determinar si los datos de los estudios podrían combinarse de manera significativa e integrarse en un análisis acumulado. La heterogeneidad clínica se evaluó explorando la variabilidad entre los participantes, las intervenciones y los resultados,

mientras que para evaluar el grado de heterogeneidad estadística para cada resultado clave¹⁵ se utilizó el estadístico I^2 . Además, diseñamos *forest plot* para cada uno de los análisis con la intención de facilitar la inspección visual de los resultados e ilustrar la heterogeneidad entre estudios en tales situaciones. Cuando encontramos una heterogeneidad estadística considerable según el valor estadístico I^2 ($> 50\%$), se exploraron posibles explicaciones para ello (diversidad metodológica o las características clínicas de los estudios). Si a pesar de ello dicha heterogeneidad seguía sin poder explicarse se realizó un análisis con un modelo de efectos aleatorios en lugar de un modelo de efectos fijos.

Además, para los desenlaces principales realizamos una evaluación de la presencia de sesgo de publicación mediante un examen visual de los gráficos de embudo que muestran los efectos de los estudios pequeños y valorando la importancia de cualquier asimetría aparente.

Análisis de subgrupos

Los investigadores de los estudios incluidos midieron los desenlaces utilizando diferentes definiciones (por ejemplo, la mejora en el control de las crisis puede definirse como clase 2 o 3 de Engel). Por ello en los casos en los que fue necesario se examinó el efecto de la variación en las definiciones de resultado mediante análisis de subgrupos con los resultados independientes para cada subclase de Engel.

Análisis de sensibilidad

Se intentó realizar análisis de sensibilidad para examinar si el tamaño del efecto general se vio afectado por la calidad de los estudios incluidos en función del “Riesgo de sesgo” y las herramientas de evaluación de la calidad. Sin embargo, y debido al alto riesgo de sesgo de los estudios incluidos (solo tres de ellos puntuaron a la herramienta MINORS con >10 puntos) no se realizaron análisis de sensibilidad que excluyeran los estudios de diseño metodológico más deficiente (serie de casos retrospectiva mayoritaria)⁵⁴. Se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar cómo los resultados de los desenlaces considerados clave se vieron afectados por los siguientes factores:

- utilizando un modelo de efectos aleatorios
- al excluir los estudios que incluían menos de 15 pacientes
- al excluir los estudios que incluyeron solo poblaciones pediátricas

Calidad de la evidencia

Siempre que fue posible, valoramos la calidad de la evidencia para los desenlaces considerados clave o importantes siguiendo las indicaciones del Sistema GRADE. Además, elaboramos una tabla de “Resumen de hallazgos” para las variables de resultado con el uso del *software* GRADEpro, que se muestra en el Anexo 2. Tabla resumen de hallazgos GRADE.

Se estableció el grado de confianza general en la evidencia para cada desenlace mediante el sistema GRADE, de forma que un revisor (EML) graduó la calidad de la evidencia como ‘alta’, ‘moderada’, ‘baja’, o ‘muy baja’, en función del riesgo de sesgo, la existencia de evidencia indirecta, la inconsistencia, la imprecisión y el sesgo de publicación de los estudios que contribuyeron con datos a la estimación del resultado acumulado.

Con toda la información obtenida, elaboramos tablas de “Resumen de hallazgos” utilizando el *software* GRADEpro GDT (GRADEpro GDT) *online* (disponible en: <https://gdt.gradepro.org/app/#projects>), donde importamos todos los datos de análisis generados en RevMan y procedimos a valorar el grado de confianza en los resultados obtenidos.

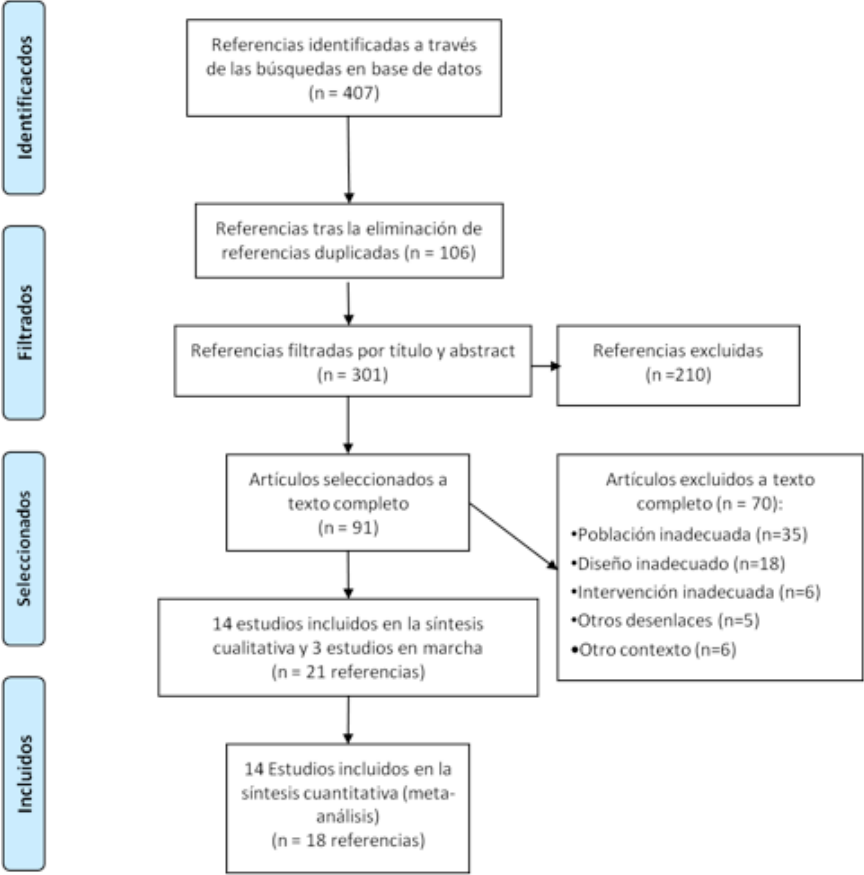
Resultados

Descripción de la evidencia disponible

Como resultado de las búsquedas electrónicas realizadas hasta enero de 2020, se obtuvo un total de 407 citas relacionadas con los resultados de MRgLITT en pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento médico, de las cuales 106 referencias fueron excluidas por encontrarse duplicadas. De las 301 referencias restantes, 210 fueron excluidas según el título, las palabras clave y el resumen por considerarse irrelevantes (es decir, no estaban relacionadas directamente con el objeto de estudio de la presente revisión).

Se obtuvieron los textos completos de un total de 91 referencias consideradas potencialmente relevantes para realizar una evaluación más detallada. Se excluyeron un total de 70 de estos estudios, principalmente por la inclusión de otros tipos de poblaciones o intervenciones, además de otros motivos detallados en el Anexo 3 para cada uno de los estudios excluidos. Finalmente se incluyeron 14 estudios (18 referencias) y 3 estudios no finalizados (en ejecución)⁵⁵⁻⁵⁷ que analizaban los resultados de la MRgLITT en pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento médico. Los principales datos de los estudios en marcha pueden consultarse en el Anexo 4. El flujo de estudios a través del proceso de revisión se muestra en la Figura 1.

Figura 1. Diagrama de flujo



Estudios incluidos

Características de los estudios incluidos

No se identificaron ensayos controlados aleatorios que compararan los resultados de MRgLITT frente a otras terapias mínimamente invasivas en pacientes con epilepsia refractaria. Los 14 estudios incluidos fueron estudios de intervención no aleatorizados y no incluyeron un grupo control. Analizaron un total de 266 pacientes, de los cuales 5 tuvieron un diseño prospectivo⁵⁸⁻⁶² y 9 de ellos fueron de carácter retrospectivo^{63-73,75}. Dos

de ellos^{60,64} compararon los resultados de series de pacientes sometidos a MRgLITT con otras series sometidas a cirugía abierta (resección anterior de lóbulo mesial temporal).

El periodo de publicación de los estudios incluidos osciló entre 2014 y 2019 y todos fueron publicados en inglés. Los ensayos incluidos procedían en su totalidad de diferentes centros médicos y hospitalarios de Estados Unidos localizados en California (n=3)^{62,67,68}, Florida (n=5)^{60,64,66,69,71}, Georgia (n=2)^{58,63}, Nueva York (n=2)^{61,73} y Filadelfia (n=1)⁵⁹. Uno de los estudios⁶⁹ se realizó en un centro situado en diferentes regiones de Estados Unidos, de forma que reclutó pacientes procedentes de 12 centros de Arizona, 6 de Rochester y 5 de Florida. El tamaño muestral de los estudios incluidos osciló entre los 6⁶⁷ y los 30 participantes^{61,62}, de forma que 7 de los estudios^{59,61,62,68-72} incluidos tenían más de 20 participantes. Siguiendo la clasificación de paciente adulto sugerida por los autores, diez estudios incluyeron únicamente población adulta^{58,60,72,61-64,68-71} (71,4% del total de estudios, 212 pacientes), mientras dos estudios incluyeron solo población pediátrica^{66,73} (14,2% del total de estudios, 24 pacientes) y otros dos estudios población mixta (adultos y niños)^{59,67} (14,2% del total de estudios, 26 pacientes). El seguimiento medio de los pacientes a partir de los datos de los estudios que proporcionaron este dato fue de 18,3 meses, oscilando entre medias de 11,7⁶⁸ y 42,9 meses⁷². Las principales características de los estudios incluidos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Principales características de los estudios incluidos				
Autor, año	Localización	Seguimiento, media (rango)^	n	Diseño
Willie <i>et al.</i> , 2014 ^{58,74}	Georgia, EEUU	14,5 (5-26)	13	Prospectivo
Kang <i>et al.</i> , 2015 ⁵⁹	Fildelfia, EEUU	13,4 (1,3 -38,4)	20	Prospectivo
Lewis <i>et al.</i> , 2015 ⁶⁶	Florida, EEUU	16,1 (3.5–35.9)	17	Retrospectivo
Waseem <i>et al.</i> , 2015 ⁶⁰	Florida, EEUU	12,0 (12-15,6)	7	Prospectivo
Petito <i>et al.</i> , 2017 ^{64,75}	Florida, EEUU	21,7 (12-42)	15	Retrospectivo
Youngerman <i>et al.</i> , 2017 ⁶¹	Nueva York, EEUU	17 (12-36)	30	Prospectivo
Grewal <i>et al.</i> , 2018(a) ⁶⁹	Florida, EEUU	NI (>12)	22	Retrospectivo
Le <i>et al.</i> , 2018 ⁶²	California, EEUU	18 (6-44)*	30	Prospectivo
Tovar-Spinoza <i>et al.</i> , 2018 ⁷³	Nueva York, EEUU	19,3 (4-49)	7	Retrospectivo

Tabla 3. Principales características de los estudios incluidos

Willie <i>et al.</i> , 2018 ^{63,65}	Georgia, EEUU	30,6 (12,6)	19	Retrospectivo
Cajigas <i>et al.</i> , 2019 ^{71,72}	Florida, EEUU	42,9 (24,3-58.8)	29	Retrospectivo
Grewal <i>et al.</i> , 2019 (b) ⁷⁰	Arizona (12), Rochester (6), Florida (5), EEUU	36,0 (12-70)	25	Retrospectivo
Huang <i>et al.</i> , 2019 (a) ⁶⁸	California, EEUU	11,75 (6-18)	26	Retrospectivo
Huang <i>et al.</i> , 2019 (b) ⁶⁷	California, EEUU	21,2 (12-34)	6	Retrospectivo

* El valor corresponde a la mediana. ^Expresado en años.
NI: No informado; EEUU: Estados Unidos.

Características de la población de estudio

Todos los pacientes incluidos tenían diagnóstico de epilepsia refractaria a su entrada en el estudio, si bien solo dos de los estudios^{61,63} proporcionaron una definición explícita al respecto siguiendo las propuestas por autores como Hauser *et al.*, 1995⁷⁶ y Kwan *et al.*, 2010⁷⁷. La edad media de los participantes incluidos en los grupos de estudio fue de 37,3 años, oscilando entre los 6,6⁷³ y 60,0 años⁶⁰. En el grupo específico de estudios que incluyó únicamente población pediátrica el rango de edad osciló entre los 2⁷³ y los 20,6 años⁶⁶, mientras que en el grupo de estudios con poblaciones adultas este rango se situó entre los 16,0^{58,63,65,74} y los 70 años⁶² en el momento de la cirugía. Todos los estudios incluidos proporcionaron información sobre el género de los pacientes, de forma que el 53,7% de los participantes incluidos fueron mujeres, frente a una representación masculina del 44,7%.

En cuanto al diagnóstico etiológico de la epilepsia refractaria, 13 estudios (92,8% del total) proporcionaron información al respecto, mostrando que la esclerosis temporal mesial (ETM) estuvo presente en el 61,8% de los participantes. Entre los diagnósticos etiológicos considerados como no EMT se describieron los siguientes: Síndrome de *Lennox-Gastaut* (n=4); encefalitis de *Rasmussen* (n=2); hamartoma hipotalámico (n=2); polimicrogiria (n=1); displasia frontal/ cortical focal (n=13); esclerosis tuberosa compleja (n=12); neoplasia (n=1) y malformaciones cavernosas cerebrales (n=19). Tan solo 6 estudios proporcionaron datos sobre el tipo de crisis epilépticas de los pacientes incluidos, de forma que el 58,16% de los pacientes padecían crisis parciales complejas y el 26,9% sufrían crisis tónico-clónicas generalizadas. El restante 14,8% de los pacientes padecían crisis

parciales simples con grados variables de afectación a la conciencia. Ocho estudios proporcionaron datos sobre la duración de la epilepsia entre los participantes (57,1% del total de estudios; 141 participantes), con un rango de 0,8 años a 68 años y una media de 16,1 años. Estos datos no estuvieron disponibles en 6 estudios (42,8% del total) con 125 participantes.

Por otra parte, 9 estudios proporcionaron información sobre el tratamiento médico concomitante de la población incluida previo a la MRgLITT, de forma que cada paciente tomaba una media de 2,84 fármacos antiepilépticos. Con base en los datos disponibles en 7 estudios, el 10,5% de los pacientes incluidos había sido sometido a algún tipo de cirugía (abierta/ mínimamente invasiva) antes de recibir el tratamiento con MRgLITT. Cuatro estudios (28,5% del total de estudios, 69 pacientes) proporcionaron información sobre si la intervención con MRgLITT implicaba al hemisferio dominante para el lenguaje, mostrando que en el 58,0% de los participantes la intervención se realizó en el hemisferio dominante para el lenguaje.

En ninguno de los estudios incluidos se facilitó información sobre la presencia de comorbilidades en la población de estudio. Los principales detalles de la población de estudio de los estudios incluidos se presentan en la Tabla 4.

Autor, año	Edad, media (rango)	Género, H (M)	Tipo de epilepsia	Duración de la epilepsia (años), media (DE)	Número de fármacos antiepilépticos, media (DE)
Willie <i>et al.</i> , 2014 ^{63,74}	24 (16-64)	6 (7)	ETM (9), no ETM (4)	21,3 (18,7)	Hemisferio dominante 2,5 (0,9) No dominante 1,6 (0,5)
Kang <i>et al.</i> , 2015 ⁶⁹	38,5 (11-66)	8 (12)	ETM (17), no ETM (3)	21,6 (13,4)	1,6 (0,5)
Lewis <i>et al.</i> , 2015 ⁶⁶	15,3 (5,9-20,6)	7 (10)	ETM (1), no ETM (16)	8,2 (NI)	NI
Waseem <i>et al.</i> , 2015 ⁶⁰	60 (54-67)	3 (4)	ETM (5), no ETM (2)	37,9 (NI)	NI
Petito <i>et al.</i> , 2017 ^{64,75}	44,6 (11,49)	8 (7)	ETM (10), no ETM (4)	NI	5,79 (NI)
Youngerman <i>et al.</i> , 2017 ⁶¹	50 (19-69)	12 (18)	ETM	40,5 (NI)*	2,3 (0,6)
Grewal <i>et al.</i> , 2018(a) ⁶⁹	43,9 (20-60)	11 (9)	ETM	NI	NI
Le <i>et al.</i> , 2018 ⁶²	43 (17-70)	14 (16)	NI	26 (17)	2,5 (0,9)
Tovar-Spinoza <i>et al.</i> , 2018 ⁷³	6,6 (2-17)	3 (4)	Epilepsia cortical tuberosa	NI	3,43 (NI)
Willie <i>et al.</i> , 2018 ^{63,65}	40,4 (16-76)	10 (9)	Malformaciones cavernosas cerebrales	12,8 (13,8)	2,16 (0,69)
Caiglas <i>et al.</i> , 2019 ^{71,72}	43,9 (21-66)	16 (13)	ETM (19), no ETM (7)	28,7 (12,2)	2,4 (0,8)
Grewal <i>et al.</i> , 2019 (b) ⁷⁰	43,9 (20-60)	10 (13)	ETM (18), no ETM (5)	NI	NI
Huang <i>et al.</i> , 2019 (a) ⁶⁸	46,7 (36-64)	6 (20)	ETM	NI	NI
Huang <i>et al.</i> , 2019 (b) ⁶⁷	22,8 (8-40)	5 (1)	SLG (4); Encefalitis Rasmussen (1); Hamartoma Hipotalámico (1); polimicrogiía (1); Displasia frontal (1)	19,8 (10,5)	3,3 (0,5)

* El dato corresponde a la mediana.
 NI: No informado; H: Hombres; M: Mujeres; DE: desviación estándar; ETM: Esclerosis temporal mesial; SLG: Síndrome de Lennox-Gastaut.

Características generales de las intervenciones

MRgLITT

Selección de los candidatos a MRgLITT

Diez de los estudios incluidos informaron sobre el método utilizado para la selección de los candidatos a la cirugía con MRgLITT. En cinco de ellos el equipo que llevó a cabo la evaluación de la selección quirúrgica de los pacientes tuvo un carácter multidisciplinar y estuvo formado por profesionales con distintas especialidades (neurologos epileptólogos, neurocirujanos y neurofisiólogos). En los restantes cinco estudios se hizo alusión a “paneles de revisión institucionales”, sin proporcionar información detallada al respecto.

Uso de anestesia

Salvo tres estudios que no proporcionaron información al respecto, el resto de estudios incluidos utilizaron anestesia general endotraqueal para realizar las intervenciones con MRgLITT, combinada con anestesia local en los puntos de fijación quirúrgica, tal y como describen los autores de dos estudios^{58,73,74}. Un estudio notificó el caso de un paciente que fue intervenido mientras estaba despierto^{63,65}.

Tipo de MRgLITT y técnica utilizada

Todos los estudios incluidos informaron sobre el tipo y la técnica de intervención realizada. En todos ellos el dispositivo de ablación termal utilizado fue Visualase® (tanto *Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA* como *Medtronic Inc., Houston, Texas*), a excepción de un estudio⁷³ en el que también se utilizó el dispositivo NeuroBlate® (*Monteris Inc.*) (2 pacientes, 28,5% del total).

En cuanto a la plataforma de estereotaxia utilizada en los estudios incluidos, 6 estudios informaron del uso de la plataforma Cosman-Roberts-Wells (*CRW, Integra Neurosciences, Plainsboro, New Jersey, USA*) incorporando además en 2 de ellos el software Leksell (*Elekta, Stockholm, Sweden*)^{64,70,75}. La plataforma de neuronavegación utilizada para guiar la sonda láser hasta la lesión mediante RM fue ClearPoint (*MRI Interventions, Irvine, California*) en 6 estudios mientras que en 2 de ellos se combinó este método con otro dividido en 2 fases (sala de operaciones y sala de RM)^{62,68}. En los estudios en los que no se utilizó marco estereotáctico para guiar las imágenes, se utilizó el sistema *Stealth Station Navigation System (Medtronic,*

(Medtronic, Inc)^{59,63,65,70-72}, BrainLAB (AG, Munich, Germany)^{59,68,70} y Stryker Navigation⁶⁸. Las intervenciones con MRgLITT se llevaron a cabo entre 1 y 4 cirujanos/neurocirujanos, aunque estos datos solo estuvieron disponibles en 8 estudios^{58,59,60,63,64,69,70,71}. Sin embargo, ninguno de los estudios proporcionó detalles sobre la formación o experiencia previa de dichos profesionales en MRgLITT.

En 9 de los estudios incluidos (64,2% del total) la MRgLITT iba dirigida al complejo amígdala-hipocampo, mientras que en los estudios restantes iba dirigido a las lesiones producidas por malformaciones cavernosas cerebrales (n=1)^{63,65}, por esclerosis tuberosa (n=1)⁷³, así como al cuerpo calloso (n=1)⁶⁷, o a múltiples dianas (n=1)⁶⁶. La localización de las lesiones tratadas con MRgLITT fue en su mayoría de hemisferio izquierdo (55,6% del total de los pacientes), frente a un 44,3% de pacientes con lesiones en hemisferio derecho, aunque en 2 estudios^{66,67} esta información no estuvo disponible. En cuanto a la trayectoria utilizada para la inserción de la sonda, 10 estudios proporcionaron información al respecto de forma que el abordaje se hizo vía occipital (n=6) y por vía occipitotemporal (n=3). En el resto de estudios no se proporcionó información detallada al respecto o la vía de abordaje fue mixta^{59,63,65,67,68,73}.

En cuanto a las estrategias utilizadas para preservar la seguridad de la MRgLITT, solo 9 estudios proporcionaron información al respecto. Los autores de 4 estudios diseñaron las trayectorias evitando atravesar el sistema vascular^{69,70}, los surcos corticales^{59,61} y el ventrículo^{69,70}, mientras que en otros 4 estudios se reportó el uso de umbrales de seguridad de temperatura tanto de intensidad baja^{58,66,68,74} (con temperaturas de 45°C) como de intensidad alta (70°C y con una duración de hasta 3 minutos)⁶⁷. Tan solo en un estudio⁶² las ablaciones se realizaron con incrementos de aproximadamente 1,0 cm desde la amígdala anterior hasta el hipocampo posterior y a la altura de la placa tectal con el objetivo de preservar la seguridad de la intervención.

El número medio de ablaciones de MRgLITT necesarias osciló entre 1,3⁶⁶ y 8,0 por paciente⁶⁸ entre los 7 estudios que proporcionaron datos al respecto. Siete estudios^{58,59,61,63,65,70,72-74} proporcionaron datos sobre el volumen medio de ablación intraoperatorio utilizado con MRgLITT. En estos estudios, este valor osciló entre los 3,8 y los 11,1 cm³. La longitud promedio de la zona de ablación varió entre los 2,5 y 3,6 cm (2 estudios, 14,2%)^{58,62}. Dos estudios proporcionaron datos sobre la energía media utilizada para realizar las ablaciones con MRgLITT, siendo en uno de ellos de 10175 Julios⁶⁸ y de un 70% de la potencia láser recomendada por el fabricante en el otro⁶⁶. Solo dos estudios proporcionaron información sobre el empleo de dosis de prueba antes de la ablación definitiva: uno de ellos informó de su uso en todos los lugares objeto de ablación (con puntos de ajuste de temperatura:

55 °C-90°C)^{71,72}, mientras que los autores de otro estudio probaron con una potencia láser al 65%⁶⁷.

Tan solo un estudio⁶⁰ notificó el tiempo medio que había requerido la realización completa de MRgLITT que alcanzó valores de 2,9 horas, si bien este tiempo de cirugía no incluía la preparación prequirúrgica (esto es, la colocación del marco estereotáctico y el planteamiento de la intervención). Otro estudio⁷³ informó sobre el tiempo de anestesia mostrando valores medios de 5,3 horas con una oscilación entre las 3 y las 10 horas. Dos estudios recogieron el tiempo medio de ablación variando entre valores de 3,1⁶⁸ y 9,6 minutos^{58,74}.

En relación al tratamiento perioperatorio de los pacientes incluidos, un estudio^{63,65} notificó que al inicio de cada intervención con MRgLITT los participantes recibieron un tratamiento profiláctico con antibióticos intravenosos, dexametasona y levetiracetam. Los corticoides fueron utilizados durante y después de la intervención en 5 estudios^{58,60,61,66,73,74} utilizando mayoritariamente dexametasona a dosis variables (durante las primeras 24 horas con reducción gradual de dosis entre 7 y 14 días), entre otra medicación como el tratamiento habitual antiepiléptico o los inhibidores de la bomba de protones.

Los principales detalles relacionados con las características de las intervenciones de los estudios incluidos se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Principales características de las intervenciones en los estudios incluidos					
Autor, año	Objetivo anatómico	Tipo de dispositivo	Plataforma estereotáctica	Abordaje	
Willie <i>et al.</i> , 2014 ^{55,74}	Complejo amigdalal-hipocampo	Visualase [®] Inc., Houston, TX, U.S.A.	CRW (Integra Neurosciences, Plainsboro, New Jersey) ClearPoint SmartFrame MRI-guided	Occipital	
Kang <i>et al.</i> , 2015 ⁵⁹	Complejo amigdalal-hipocampo	Visualase [®] Inc, Houston, TX, U.S.A.	CRW (Integra Neurosciences, Plainsboro, NJ, U.S.A.),	NR	
Lewis <i>et al.</i> , 2015 ⁶⁶	Específico según lesión	Visualase [®] Thermal Therapy System (Medtronic, Minneapolis, MN, U.S.A.)	NR	Multiple	
Waseem <i>et al.</i> , 2015 ⁶⁰	Complejo amigdalal-hipocampo	Visualase [®] -Medtronic Inc., Houston, Texas	NR	Occipital	
Petito <i>et al.</i> , 2017 ^{64,75}	Complejo amigdalal-hipocampo	Visualase system [®] (Medtronic Inc., US)	CRW y Leksell (Elekta, Stockholm, Sweden), Medtronic Stealth y BrainLabClearPoint SmartFrame	Occipital	
Youngerman <i>et al.</i> , 2017 ⁶¹	Complejo amigdalal-hipocampo	Visualase [®] (Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA)	CRW Arc System (Integra LifeSciences Corporation) Brainlab iPlan stereotactic planning software (BrainLAB AG, Munich, Germany)	Occipitotemporal	
Grewal <i>et al.</i> , 2018(a) ⁶⁹	Complejo amigdalal-hipocampo	NR	ClearPoint platform system	Occipital	
Le <i>et al.</i> , 2018 ⁶²	Complejo mesial temporal amigdalal-hipocampo	Visualase [®] Thermal Ablation System software version 3.2 (Medtronic, Minneapolis, MN)	ClearPoint [®] (MRI Interventions, Irvine, CA) o en 2 fases(sala de operaciones y sala de RM)	Occipitotemporal	

Tabla 5. Principales características de las intervenciones en los estudios incluidos				
Autor, año	Objetivo anatómico	Tipo de dispositivo	Plataforma estereotáctica	Abordaje
Tovar-Spinoza <i>et al.</i> , 2018 ⁷³	Específico según lesión (TC)	Visualase®, Inc. o NeuroBlate® (Monteris Inc.)	Stryker Navigation imageguided surgery workstation o BrainLab iPlan	Trayectoria alrededor del cortex tuberal
Willie <i>et al.</i> , 2018 ^{83,85}	Específico según lesión (MCC)	Visualase® Thermal Therapy System (Medtronic, Inc.)	CRW (Integra Neurosciences), Stealth S7 (Medtronic, Inc.) ClearPoint	NR
Caligas <i>et al.</i> , 2019 ^{71,72}	Complejo amígdala-hipocampo	Visualase® (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA)	CRW (Cosman-Roberts-Wells, Plainsboro, New Jersey, USA)	Occipital
Grewal <i>et al.</i> , 2019 (b) ⁷⁰	Complejo amígdala-hipocampo	NR	Sistema convencional con marco (Compass o Leksell) y Stealth Clearpoint	Occipital
Huang <i>et al.</i> , 2019 (a) ⁶⁸	Complejo amígdala-hipocampo	Visualase® thermal therapy system (Medtronic, Minneapolis, Minnesota)	ClearPoint (Irvine, California) o en 2 fases (sala de operaciones y sala de RM)	Occipitotemporal
Huang <i>et al.</i> , 2019 (b) ⁶⁷	Cuerpo calloso	Medtronic Visualase®	Stealth Station Navigation System (Medtronic)	Desde la región parietal derecha o izquierda hasta el esplenio
* El dato corresponde a la mediana. NI: No informado; H: Hombres; M: Mujeres; DE: desviación estándar; ETM: Esclerosis temporal mesial; SLG: Síndrome de Lennox-Gastaut.				

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

El riesgo de sesgo en los estudios individuales se evaluó mediante la herramienta metodológica MINORS para estudios de intervención no aleatorizados. Dos autores (EML, LAC) valoraron el riesgo de sesgo según los 8 dominios MINORS para cada uno de los 14 estudios incluidos y los clasificaron como de “riesgo indeterminado” (no informado), “riesgo alto” (informado pero inadecuado) o “riesgo bajo” (informado y adecuado) y los puntuaron con 0, 1 ó 2 puntos, respectivamente. Se consideró una puntuación total ideal (suma de la puntuación de los 8 dominios) de 16 puntos para estudios no comparativos y una puntuación total de ≥ 13 puntos como representativa de un riesgo bajo de sesgo global.

Las puntuaciones totales sobre la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos oscilaron entre 6 y 13 puntos, con una puntuación total ≥ 10 puntos en 5 estudios (35,7% del total). La Figura 2 resume el riesgo de sesgo para cada uno de los dominios específicos evaluados.

Figura 2. Resultados del análisis de MINORS para el sesgo en estudios individuales

	Definición de un objetivo claro	Inclusión de pacientes de forma consecutiva	Registro prospectivo de los datos	Empiezo de variables de resultado apropiadas al objetivo del estudio	Evaluación imparcial (ciega) de los desenlaces del estudio	Periodo de seguimiento apropiado al objetivo del estudio	Porcentajes de pérdidas durante el seguimiento inferiores al 5%	Cálculo del tamaño muestral de forma prospectiva
Cajigas 2019	+	+	-	-	?	+	-	-
Grewal 2018	+	+	-	+	+	-	+	?
Grewal 2018a	+	?	-	+	?	+	-	?
Huang 2019	+	+	-	+	?	-	?	?
Huang 2019a	+	?	-	+	?	-	?	?
Kang 2016	+	?	+	+	?	-	-	?
Le 2018	+	+	+	+	?	-	+	?
Lewis 2015	+	?	-	+	?	-	?	?
Petito 2018	+	?	-	+	?	-	+	?
Tovar-Spinoza 2018	+	?	-	+	?	-	?	?
Waseem 2015	+	+	+	+	?	-	-	?
Willie 2014	-	+	+	+	?	+	?	?
Willie 2019	+	+	-	+	?	+	?	?
Youngerman 2018	+	+	+	+	+	-	?	+

Figura 3. En la imagen superior, un signo (+) verde indica que el dominio fue abordado adecuadamente y recibió 2 puntos; un signo negativo rojo (-) indica que el dominio no se describió adecuadamente por los autores del estudio y recibió 1 punto; y un signo de interrogación amarillo (?) indica que el dominio no fue descrito y recibió 0 puntos.

Objetivo claramente definido

A excepción de un estudio⁵⁸ en el que la definición del objetivo se consideró inadecuada, en todos los estudios incluidos los autores definieron un objetivo claro de forma que la pregunta abordada era precisa y relevante a la luz de la literatura disponible, por lo que se les asignó un riesgo de sesgo bajo.

Inclusión consecutiva de pacientes

Ocho de los 14 estudios^{58,60–63,68,70,72} incluidos describieron explícitamente la inclusión de pacientes de forma consecutiva entre todos los pacientes potencialmente aptos para la inclusión, mientras que los restantes 6 estudios^{59,64,66,67,69,73} (42,8% del total) no proporcionaron información detallada sobre el método de inclusión de los participantes considerándose un riesgo de sesgo incierto.

Registro prospectivo de los datos

Consideramos un riesgo de sesgo alto para 9 de los estudios incluidos^{63,64,66–70,72,73} ya que los autores reconocían haber llevado a cabo un registro retrospectivo de los datos a partir de la revisión de historias clínicas o registros diseñados específicamente. A los restantes 5 estudios^{58–62} (55,5% del total) se asignó un riesgo de sesgo bajo puesto que los autores describían que el registro de los datos se llevó a cabo de forma prospectiva, si bien en ningún caso se especificó si esto se realizó de acuerdo con un protocolo establecido antes del comienzo del estudio.

Desenlaces apropiados para el objetivo del estudio

A excepción de un estudio⁷² en el que los criterios utilizados para evaluar el resultado principal se consideraron de alto riesgo de sesgo, los autores de los restantes 13 trabajos (92,8% de total) emplearon variables de resultado apropiadas al objetivo del estudio y explicaron los criterios utilizados para evaluar los desenlaces principales y evaluados según un análisis por intención de tratar, por lo que se les asignó un riesgo bajo de sesgo.

Evaluación no sesgada de los resultados

Tan solo en dos estudios^{61,70} (14,2% del total) se llevó a cabo una evaluación imparcial (cegada) de los desenlaces del estudio y se les asignó un riesgo bajo de sesgo. Para los restantes 12 estudios el riesgo de sesgo en este dominio se consideró incierto debido a la falta de información detallada sobre cómo se realizó la evaluación de los desenlaces, qué profesionales lo llevaron a cabo y/o de las razones por las que esta evaluación no se llevó a cabo de forma no sesgada.

Periodo de seguimiento adecuado

Se consideró un riesgo de sesgo bajo para cuatro estudios^{58,63,70,71} (64,2% del total), puesto que la duración media del seguimiento de todos los pacientes o una proporción significativa de ellos (>75%) fue apropiada al objetivo del estudio y permitía evaluar los desenlaces primarios y los posibles eventos adversos (considerado como ≥ 24 meses). Para los restantes 10 estudios el

seguimiento medio fue <24 meses, oscilando entre los 11,7 y los 21,7 meses de seguimiento, por lo que se les asignó un riesgo de sesgo alto.

Pérdidas durante el seguimiento

Solo en 3 estudios^{62,64,70} (21,4% del total) los porcentajes de pérdidas durante el seguimiento fueron inferiores al 5% y se les asignó un riesgo de sesgo bajo, mientras que en 4 estudios^{59,60,69,72} el riesgo se consideró alto ya que este porcentaje fue mayor (oscilando entre el 8 y el 28% de pérdidas durante el seguimiento). En los restantes 7 estudios no se proporcionó suficiente información detallada al respecto y se asignó un riesgo de sesgo incierto.

Cálculo prospectivo del tamaño muestral

Tan solo un estudio⁶¹ llevó a cabo el cálculo del tamaño muestral de forma prospectiva, con un intervalo de confianza del 95% y de acuerdo con la incidencia esperada del evento de resultado, por lo que se consideró un riesgo bajo de sesgo. En otro estudio⁷² (7,1% del total) este cálculo se realizó en base a un análisis *post-hoc*, por lo que se asignó un riesgo de sesgo alto. En los restantes 7 estudios no se proporcionó suficiente información como para establecer un juicio al respecto y se clasificaron como de riesgo incierto.

Sesgo de publicación

La inspección visual cualitativa de los gráficos en embudo correspondientes a los análisis de los desenlaces considerados clave no reveló asimetría clara que sugiriera sesgo de publicación.

Resultados sobre seguridad

Complicaciones de la MRgLITT

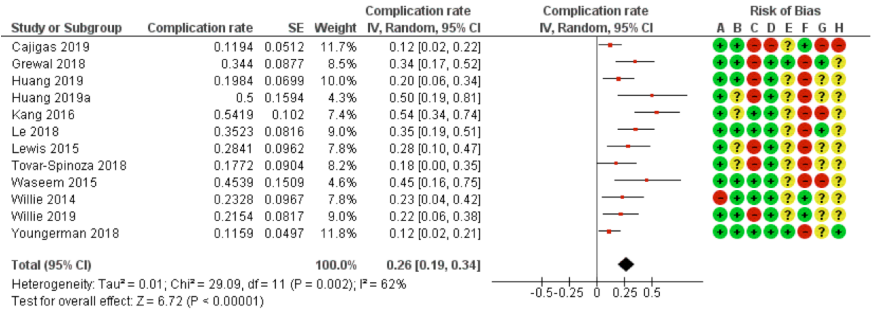
En total, 12 de los 14 estudios incluidos (85,7%) informaron sobre la aparición de eventos adversos o complicaciones derivadas del tratamiento con MRgLITT. El grado con el que se detalló la información fue muy variable; algunos estudios no informaron sobre la ocurrencia o el número de complicaciones o muertes, y otros incluyeron datos sobre las que ocurrieron muchos años después por causas no relacionadas. Con frecuencia los autores de los estudios no indicaron el momento en el que ocurrieron las complicaciones, no definieron con claridad el término “perioperatorio” o qué se consideró como un evento transitorio y qué un déficit permanente.

A pesar de estas limitaciones, los autores del estudio registraron eventos adversos/complicaciones en 48 de los 245 (19,6%) participantes tratados con MRgLITT en estos 14 estudios (57 complicaciones). El número total de

pacientes con un evento adverso de carácter transitorio fue de 40 (83,3% del total de pacientes con eventos adversos), teniendo en cuenta tanto el número de pacientes con eventos adversos clasificados como transitorios por los autores de los estudios como el número de eventos que podemos asumir que son transitorios (entendiendo como tal los de corta duración y tratables, es decir, la infección o la fiebre, la fuga o colección de líquido cefalorraquídeo (LCR), hematoma, cefalea, hemorragia, estado epiléptico y edema cerebral). Con esto, el número de participantes que sufrió complicaciones de carácter permanente fue de 8 pacientes de los 48 con eventos adversos (16,6%).

Por otro lado, la tasa global acumulada de complicaciones en pacientes tratados con MRgLITT fue del 26% (I^2 : 62%, $p < 0.00001$, Figura 3) y las estimaciones oscilaron entre el 12% y el 54%. Las complicaciones más frecuentes fueron los defectos en el campo visual ($n=19$, 39,5% del total), seguidas de otras complicaciones frecuentes como la cefalea ($n=6$, 12,5% del total), los hematomas o hemorragias ($n=4$, 8,3% del total), y las alteraciones de pares nerviosos craneales ($n=3$, 6,25% del total). Otras complicaciones menos frecuentes fueron los cambios de humor ($n=3$, 6,0% del total), los problemas gastrointestinales ($n=2$, 4,0% del total), los síndromes neurológicos o el insomnio ($n=1$, 2,0% del total en ambos casos). La calidad de la evidencia para este análisis fue muy baja fundamentalmente por el alto riesgo de sesgo de los estudios incluidos, el escaso tamaño muestral y la alta heterogeneidad observada (clínica y estadística)

Figura 3. Tasa global de complicaciones observadas en pacientes tratados con MRgLITT en los estudios incluidos. Leyenda del riesgo de sesgo



- A. Definición de un objetivo claro
- B. Inclusión de pacientes de forma consecutiva
- C. Registro prospectivo de los datos
- D. Empleo de variables de resultado apropiadas al objetivo del estudio
- E. Evaluación imparcial (ciega) de los desenlaces del estudio
- F. Período de seguimiento apropiado al objetivo del estudio
- G. Porcentajes de pérdidas durante el seguimiento inferiores al 5%
- H. Cálculo del tamaño muestral de forma prospectiva

Hemorragias

Cuatro estudios^{58,59,61,66} informaron sobre la aparición de eventos hemorrágicos observados durante o después de la MRgLITT en cuatro pacientes con epilepsia refractaria.

Los autores de uno de los estudios⁵⁹ describieron un caso de evento adverso derivado de la cirugía y clasificado como grave que consistió en un área de edema cerebral con hemorragia interna de 30 x 20 mm en la región de la ablación temporal mesial izquierda, que aunque no requirió evacuación, derivó en una cuadrantanopsia superior derecha incongruente a los 2,5 meses de la cirugía sin otros déficits.

En otro de los estudios incluidos⁶⁶, los autores notificaron el caso de un paciente en el que una colocación incorrecta de la sonda en la fisura de Silvio resultó en una hemorragia subaracnoidea e intraventricular con hidrocefalia transitoria que requirió derivación temporal del líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante un drenaje lumbar ventricular externo. El cuadro se resolvió a los 14 días de la intervención sin necesidad de una derivación permanente, momento en el que se retiró el drenaje lumbar.

Los autores de otro estudio⁶¹ describieron el caso de un paciente con ETM y antecedentes de accidente cerebrovascular isquémico, hematoma subdural y trastorno linfoproliferativo activo en el momento de la ablación. El paciente comenzó con cefalea progresiva una semana después de la cirugía y en el que la tomografía computarizada (TC) craneal objetivó una hemorragia intracerebral de aproximadamente 5 cc en el lugar de la ablación (temporal mesial derecha) con hemorragia intraventricular adyacente, que requirió ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Tras dos días de observación, la cefalea mejoró y fue dado de alta sin déficit neurológico.

En un cuarto estudio⁵⁸ los autores notificaron una complicación que clasificaron como “menor” asociada al procedimiento de inserción estereotáctica durante la intervención. En este paciente, la RM practicada durante la ablación con MRgLITT reveló un hematoma subdural agudo, de pequeño tamaño y de expansión lenta, localizado en región occipital cerca del lugar de inserción del aplicador. Tras completar con éxito la intervención, el hematoma fue evacuado mediante una pequeña craneotomía y hemostasia de una arteria cortical superficial. El paciente se recuperó sin secuelas neurológicas.

Déficits en campos visuales

Nueve estudios^{58-60,62-64,66,69,72} describieron algún tipo de déficit de campo visual postablación en un total de 19 pacientes (7,1 %) sometidos a MRgLITT por epilepsia refractaria a tratamiento médico. En su mayoría estos déficits fueron hemianopsias y cuadrantanopsias, principalmente de tipo homónimo a la lesión.

En uno de estos estudios⁷² dos pacientes sufrieron déficits de campos visuales confirmados mediante exploración oftalmológica y consistentes en una hemianopsia homónima, en uno de los casos de carácter permanente y en el otro con carácter transitorio. En el caso del paciente con hemianopsia transitoria homónima no se informó sobre el tiempo de duración de la misma. Otro de los estudios⁵⁸ también registró un caso de un paciente con hemianopsia homónima que los autores clasificaron como una complicación mayor asociada al fallo de fijación adecuada del tornillo de anclaje en el hueso. Esto resultó en una desviación superior de la trayectoria, que fue corregida con posterioridad, de forma que la RM confirmó la ablación limitada a las estructuras temporales mesiales. El paciente despertó con hemianopsia homónima subtotal izquierda, presumiblemente por la lesión del núcleo geniculado lateral o el tracto óptico durante la trayectoria inicial equivocada, aunque los autores del estudio no pudieron identificar ningún hematoma o edema posoperatorio en estas estructuras fuera del objetivo. El déficit persistía en la última visita de seguimiento del paciente.

Petito *et al.*⁶⁴ informaron de que los déficits del campo visual ocurrieron en 2 de 32 (6.25%) pacientes. Uno de los pacientes sufrió una hemianopsia homónima izquierda (parcialmente resuelta), y en el otro paciente se descubrió *a posteriori* que el déficit era preexistente.

En otro de los estudios incluidos⁶⁹, 12 pacientes se sometieron a pruebas posoperatorias formales de campos visuales computacionales. De estos pacientes, 2 sufrían hemianopsias casi completas y 3 pacientes padecían cuadrantanopsias que, aunque eran percibidas, no les causaban molestias. Además, hubo 3 pacientes en los que estas cuadrantanopsias fueron “silenciosas” y en los 4 pacientes restantes los campos visuales resultaron normales. En los 2 pacientes que desarrollaron hemianopsias se realizó un análisis más detallado de la lesión y en el primer paciente se encontró que la lesión era demasiado superior y había daño térmico del núcleo geniculado lateral, mientras que en el segundo paciente se encontraron daños en las radiaciones ópticas a su salida del núcleo geniculado lateral.

Los autores de otro estudio⁶² reportaron el caso de un paciente con un déficit neurológico persistente consistente en hemianopsia homónima derecha que mejoró con el tiempo hasta derivar en una cuadrantanopsia superior permanente. Este paciente también fue diagnosticado de una ataxia cerebelosa autoinmune que se consideró que no estaba relacionada con su epilepsia.

En otro estudio⁶⁶, un paciente desarrolló un déficit posoperatorio de campo visual en el cuadrante inferior izquierdo, en parte esperable por los autores del estudio dada la ubicación de la lesión.

Waseem *et al.*⁶⁰, observaron que 2 pacientes tuvieron un déficit parcial del campo visual en el posoperatorio a los 30 días de la MRgLITT, mientras

que en el estudio desarrollado por Kang *et al.*⁵⁹ un paciente sufrió una cuadrantanopsia superior derecha incongruente a los 2,5 meses después de la cirugía secundaria a hemorragia interna y otro paciente fue diagnosticado de diplopía binocular vertical secundaria a parálisis transitoria del IV par craneal.

Otro estudio incluido⁶³ notificó el caso de un paciente que sufrió una cuadrantanopsia superior derecha parcial, probablemente secundaria a una lesión de la radiación óptica (asa de Meyer) durante la intervención con MRgLITT.

Déficits cognitivos

Siete estudios^{58-60,62,64,69,72} incluyeron alguna referencia a la cognición posoperatoria de los pacientes sometidos a MRgLITT en un total de 105 participantes. Se detectó gran heterogeneidad en cuanto al tipo de variable de resultado informada, del tipo de cuestionario usado para evaluarla así como de los distintos cortes de seguimiento.

En un estudio^{71,72}, los autores realizaron una evaluación neuropsicológica integral de forma prequirúrgica y a los 6 a 12 meses tras la intervención con MRgLITT. El seguimiento medio fue de 8.4 (0.7) meses. En cuanto a la memoria verbal, los autores encontraron una disminución estadísticamente significativa en el rendimiento de la memoria verbal diferida medida con el cuestionario de *Wechsler Verbal Memory Scale logical memory II* (WMS-IV LM), que disminuyó de puntuaciones prequirúrgicas de 41,6 (5,9) a 38,0 (5,8) puntos tras la realización de MRgLITT aunque solo para los pacientes con ablación de lesiones en el hemisferio dominante. En cuanto a la memoria visual medida con el cuestionario *Brief Visual Memory (BVMt-R) Delayed Recall*, los autores encontraron un descenso medio en las puntuaciones pre y postquirúrgicas de 37,2 (6,9) a 35 (7,4) puntos, respectivamente.

El análisis de la memoria verbal desarrollado por los autores de otro estudio^{64,75} (medida con los cuestionarios *Long (20-min) Delay Free Recall trial of California Verbal Learning Test (CVLT)*, *the immediate and 30-min delayed recall trials of the Logical Memory (LM I, LM II)*, and *Verbal Paired Associates (VPA I, VPA II) subtests of the Wechsler Memory Scale (WMS-IV)*) y de la memoria visual (medido con el cuestionario *Visual Reproduction 1 y 2*) reveló una disminución clínicamente significativa del rendimiento con respecto a la memoria inicial de los pacientes sometidos a MRgLITT. De hecho, todos los pacientes mostraron una disminución en al menos una de las medidas de memoria administradas. Dos tercios de los pacientes de un total de 15 (5 de ellos con cirugía del hemisferio dominante), mostraron una disminución clínicamente significativa en la memoria diferida para la información narrativa. Más de la mitad (54%) de los pacientes mostraron mayor dificultad para aprender asociaciones entre

pares de palabras novedosas, y el 40% de la muestra tuvo mayor dificultad para reproducir diseños geométricos 30 minutos después de la exposición inicial a la información. La función de la memoria verbal también se vio afectada en la subprueba *CVLT Long Delay Free* en el 33% de los pacientes. Los autores de este estudio también analizaron los resultados en las pruebas de denominación de Boston (BNT) aplicada a 9 de los 15 pacientes, encontrando cambios en la capacidad de denominar objetos en 3 pacientes tras la cirugía con MRgLITT: 2 pacientes mejoraron la función de denominación y 1 paciente experimentó un empeoramiento de la misma (no dominante).

En el estudio dirigido por Grewal *et al.*⁶⁹, 11 pacientes completaron las pruebas neuropsicológicas de memoria verbal y denominación preoperatorias y posoperatorias con un tiempo medio de seguimiento de 7,8 meses tras la realización de la MRgLITT. Entre los 7 pacientes sometidos a procedimientos izquierdos, la puntuación media de aprendizaje verbal (*Auditory Verbal Learning Test, AVLT* y el *California Verbal Learnign Test, CVLT*) en la evaluación de seguimiento fue del 76% de la puntuación preoperatoria. Esta disminución resultó menor en los 4 pacientes sometidos a procedimientos derechos, con una puntuación media de aprendizaje verbal del 89% de la puntuación preoperatoria. Además, los autores encontraron que 4 pacientes disminuyeron su puntuación al BNT sin detectar diferencias entre el lado al que iba dirigida la intervención. De estos 4 pacientes, 2 tuvieron una disminución de 1 punto y 2 pacientes tuvieron una disminución de 2 puntos, aunque los autores consideraron como clínicamente significativa la disminución de 4 puntos o más en el BNT.

Los autores de otro estudio^{58,74} analizaron las tareas de nomenclatura y reconocimiento facial (cuestionario modificado *Iowa Famous Faces test*) y la denominación de objetos comunes (*Boston Naming Test, BNT*) de los pacientes sometidos a MRgLITT a los 6 meses posteriores a la intervención. Ningún paciente (0/19 pacientes) mostró déficits significativos posoperatorios en tareas de reconocimiento y denominación de objetos comunes.

En otro estudio⁶⁰ los autores obtuvieron puntuaciones del coeficiente intelectual a escala completa (FSIQ) antes y después de la realización de MRgLITT en 4 pacientes. Aunque un paciente mostró un descenso en el FSIQ de 103 a 83 puntos, no se observaron otros cambios clínicamente significativos en el resto de pacientes. En cuanto al rendimiento de la memoria verbal diferida en tareas de aprendizaje de listas, 2 de los 3 pacientes sometidos a MRgLITT presentaron una mejoría postoperatoria clínicamente significativa mientras que uno de ellos mostró una disminución clínicamente significativa. En otra tarea de memoria verbal que implicaba el uso de prosa narrativa realizada en 4 pacientes, un paciente mostró una mejoría significativa y otro paciente mostró una disminución significativa

en una prueba corta diferida, aunque ambos individuos estuvieron dentro de la desviación estándar del desempeño preoperatorio en el retraso más largo. En tareas de nomenclatura de confrontación realizadas en 4 pacientes, 2 pacientes mostraron una disminución posoperatoria clínicamente significativa. De los 4 pacientes que completaron tareas de fluencia verbal de letras y animales, uno mostró una disminución significativa en la fluencia verbal de letras, y otro en la fluidez animal. No se observaron cambios clínicamente significativos para ningún paciente en tareas de memoria visuoespacial.

En otro de los estudios incluidos⁵⁹, se analizó la memoria libre diferida prolongada y el aprendizaje verbal de los pacientes sometidos a MRgLITT. Las puntuaciones a los cuestionarios CVLT y WMS LM I y II obtenidas > 6 meses después de la cirugía estuvieron disponibles para 6 pacientes (5 de ellos intervenidos en el hemisferio dominante). La evaluación neuropsicológica inicial se realizó en promedio 3,3 meses (1,7 a 4,6 meses) antes de la cirugía, y el desempeño postoperatorio se realizó en promedio 10,2 meses (6,6-13,9 meses). Se encontró una disminución estadísticamente significativa en las puntuaciones brutas en el aprendizaje al CVLT (descenso medio -11,5 puntos, de -5 a -19), aunque no hubo cambios significativos en la memoria diferida según el CVLT y las puntuaciones brutas postablación al WMS LM I y II en comparación con las puntuaciones basales. Utilizando los rangos de corte del percentil 90 del índice de cambio fiable, se consideró que 3 de estos pacientes (todos intervenidos en hemisferio dominante) tenían una disminución significativa en las puntuaciones de aprendizaje total de CVLT después de la cirugía. En ninguno de los 6 pacientes se encontraron cambios en las puntuaciones a los cuestionarios LMI y II tras la intervención con MRgLITT.

En otro de los estudios incluidos que analizaron y proporcionaron información sobre déficits cognitivos⁶², ninguno de los pacientes tenía nuevas quejas cognitivas, incluidos los 4 pacientes que se consideraron preoperatoriamente en mayor riesgo de un déficit cognitivo después del procedimiento.

Otras complicaciones

Otros eventos adversos o complicaciones registradas por los estudios incluidos fueron la cefalea posoperatoria (43,9%) y las alteraciones de los pares craneales (14,5%), entre otras complicaciones de naturaleza diversa (16,6%).

Entre los 7 pacientes que sufrieron alteraciones de los pares craneales tras la intervención con MRgLITT, se describió el caso de 3 pacientes con parálisis transitoria del IV par craneal: una de ellas se resolvió a los 7 meses de seguimiento⁶² y otros 2 cursaron con diplopía secundaria^{59,68} (uno de ellos

de tipo binocular vertical⁵⁹). Otros 3 pacientes sufrieron parálisis transitoria y parcial del III par durante el posoperatorio que se resolvió con el tiempo (no especificado)⁶², y uno de ellos sufrió parálisis permanente con diplopía y ptosis⁶⁸.

Un estudio⁶⁷ reportó el caso de un paciente que sufrió un síndrome neurológico, consistente en un síndrome de desconexión transitoria, asternognosia del lado derecho y apatía, que se resolvió en el transcurso de 6 meses. Además se describió un caso en el que se produjo una extensión de la ablación al tálamo postero-medial izquierdo pero no se objetivaron síntomas neurológicos⁶⁷ y otro caso de temblor cefálico no relacionado por los autores con la MRgLITT⁶⁴. Otras complicaciones neurológicas fueron el entumecimiento del cuero cabelludo (n=1)⁵⁹, la disestesia perioral / lingual no incapacitante (n=1)⁶³ y la debilidad de la mano con recuperación completa (n=1)⁶³.

Entre otras complicaciones derivadas de la intervención, los autores de los estudios incluidos reportaron cambios transitorios del humor (n=8)^{59,64}, ansiedad y/o depresión (n=7)^{59,64}, bradicardia transitoria secundaria a la inyección del contraste con gadolinio en la RM posoperatoria (n=1)⁶⁷, hiponatremia e íleo autolimitado (n=1)⁶², gastritis inducida por fármacos (n=1)⁶⁶, insomnio (n=1)⁵⁹ y eventos psicogénicos no epilépticos confirmados mediante video-electroencefalograma (EEG) (n=1)⁶².

Necesidad de reintervención

Nueve estudios proporcionaron información sobre el número de reintervenciones necesarias tras el tratamiento con MRgLITT. En estos estudios un total de 24 pacientes (9,8% del total) precisaron la realización de una nueva intervención quirúrgica, de forma que la incidencia media de reintervención entre los pacientes sometidos a MRgLITT fue del 15,3% (DE 8,7). Trece de los 24 pacientes reintervenidos (54,1%) se sometieron a una nueva MRgLITT mientras 11 de ellos fueron sometidos a otro procedimiento (microcirugía, lobectomía anterior temporal o colocación de electrodos guiada por electrocorticografía ictal). Solo se informaron de complicaciones relacionadas con el propio procedimiento de MRgLITT en uno de los estudios⁶², en el que 7 participantes (2,9% del total) requirieron reposicionar el catéter; en 6 de ellos fue necesario un único intento mientras que en otro paciente fue necesario un segundo intento⁶².

Los intervalos de seguimiento entre el primer procedimiento y la repetición del procedimiento variaron ampliamente y oscilaron entre los 2 meses y los 14 meses, con una media de 8,6 (4,28) meses.

Los motivos que dieron lugar a la reintervención de estos pacientes también fueron variados entre los 7 estudios que proporcionaron

datos al respecto. Entre las causas más frecuentes informadas por los autores se señalaron las siguientes: la falta de control de las crisis o la persistencia de crisis frecuentes tras la intervención con MRgLITT (bien porque esta se hubiera realizado de forma incompleta o no), extensión insuficiente de la ablación realizada en la primera intervención, un mal funcionamiento del dispositivo o la necesidad de implantación de sistemas de neuroestimulación.

Mortalidad

Solo 3 estudios^{59,60,64} de los 14 incluidos en esta revisión proporcionaron información sobre el número de fallecimientos tanto durante la realización de MRgLITT como en cualquier momento durante el seguimiento. Dos de ellos reportaron de forma explícita la ausencia total de muertes, aunque en otro de ellos⁵⁹ los autores notificaron el caso de un paciente con antecedentes de depresión crónica e ideas suicidas previas a la intervención con MRgLITT y crisis persistentes tras el procedimiento, que se suicidó transcurridos los 4,4 meses de la intervención. En el momento de su muerte, el paciente continuaba el mismo tratamiento previo a la cirugía (levetiracetam y carbamazepina).

Resultados sobre efectividad

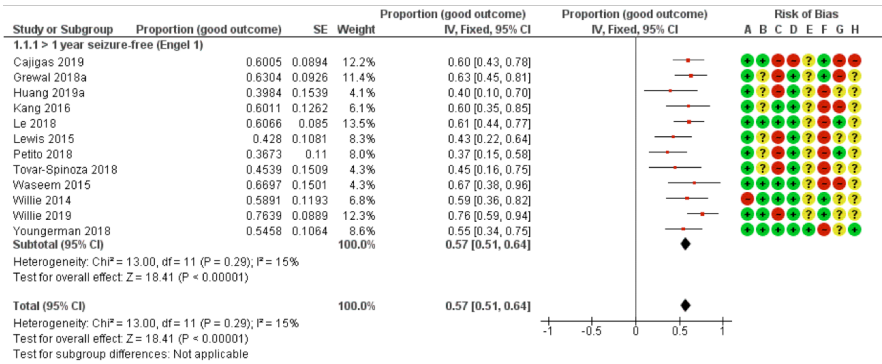
Control de las crisis

De los 266 participantes que se sometieron a MRgLITT como tratamiento de su epilepsia refractaria incluidos en los 14 estudios, se dispuso de datos satisfactorios sobre los resultados en el control de las crisis en 187 pacientes de un total de 12 estudios^{58,59,72,73,60–64,66,67,69}.

Buen control de las crisis

Entre estos 187 participantes, 109 lograron buenos resultados en el control de las crisis (58,2%), entendiendo como tal el estado libre de crisis o el control de las crisis durante al menos un año (clase 1 de Engel). La prevalencia acumulada de pacientes con buenos resultados en el control de las crisis (Engel Clase I y/o libre de crisis incapacitantes) tras la ablación con MRgLITT fue del 57% (IC del 95%: 0,51 a 0,64; $p < 0,00001$). Las estimaciones individuales para este resultado de cada estudio oscilaron entre el 37% y el 76% y la heterogeneidad entre ellos fue baja ($I^2 = 15\%$; $p = 0,29$, Figura 4). La calidad de la evidencia para este análisis fue muy baja principalmente por el alto riesgo de sesgo de los estudios incluidos y su escaso tamaño muestral.

Figura 4. Tasa global de buen control de las crisis (Engel 1) observada en pacientes tratados con MRgLITT en los estudios incluidos.



Leyenda del riesgo de sesgo

- A. Definición de un objetivo claro
- B. Inclusión de pacientes de forma consecutiva
- C. Registro prospectivo de los datos
- D. Empleo de variables de resultado apropiadas al objetivo del estudio
- E. Evaluación imparcial (ciega) de los desenlaces del estudio
- F. Período de seguimiento apropiado al objetivo del estudio
- G. Porcentajes de pérdidas durante el seguimiento inferiores al 5%
- H. Cálculo del tamaño muestral de forma prospectiva

Mejoras en el control de las crisis

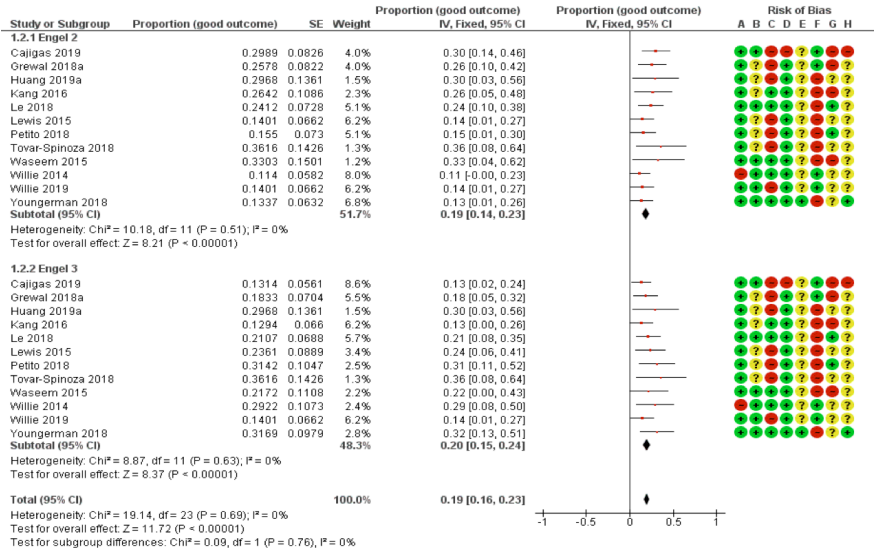
Doce estudios^{58,59,72,73,60–64,66,67,69} (57 pacientes) proporcionaron datos sobre la mejora del control de las crisis convulsivas entendidos como el control casi completo o una mejoría moderada de las crisis (Clases 2 y 3 de Engel). En este análisis la tasa acumulada de mejora en el control de las crisis fue del 19% (IC del 95%: 0,16 a 0,23, $p < 0,00001$) y no se encontró evidencia de heterogeneidad ($I^2 = 0\%$; $p = 0,69$). La calidad de la evidencia para este análisis fue muy baja principalmente por el alto riesgo de sesgo de los estudios incluidos y su escaso tamaño muestral.

Análisis por subgrupos

Las estimaciones para la Clase 2 de Engel (es decir, crisis incapacitantes esporádicas o casi sin crisis) incluyeron 28 de los 187 pacientes que fueron evaluados y fueron también proporcionadas por 12 estudios^{58,59,72,73,60–64,66,67,69}. Estas estimaciones variaron del 11% al 36% entre los estudios individuales con una prevalencia combinada del 19% (IC del 95%: 0,14 a 0,23, $p < 0,00001$), sin que se detectara evidencia de heterogeneidad ($I^2 = 0\%$; $p = 0,51$, Figura 5).

Doce estudios^{58,59,72,73,60-64,66,67,69} (29 pacientes) proporcionaron datos sobre el número de pacientes clasificados como Clase 3 de Engel tras la ablación (es decir, mejoría significativa en la frecuencia de las crisis), con una prevalencia combinada del 20% (IC del 95%: 0,15 a 0,24). Las estimaciones variaron del 13% y el 36% y sin encontrarse heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 0\%$; $p = 0,63$, Figura 5). No hubo heterogeneidad significativa entre los estudios para este análisis de subgrupos ($I^2: 0\%$, $\text{Chi}^2: 0,09$)

Figura 5. Tasa global de mejoras en el control de las crisis (Engel 2 y 3) observada en pacientes tratados con MRgLITT en los estudios incluidos



Leyenda del riesgo de sesgo

- A. Definición de un objetivo claro
- B. Inclusión de pacientes de forma consecutiva
- C. Registro prospectivo de los datos
- D. Empleo de variables de resultado apropiadas al objetivo del estudio
- E. Evaluación imparcial (ciega) de los desenlaces del estudio
- F. Período de seguimiento apropiado al objetivo del estudio
- G. Porcentajes de pérdidas durante el seguimiento inferiores al 5%
- H. Cálculo del tamaño muestral de forma prospectiva

Control desfavorable de las crisis

Los autores de 12 estudios proporcionaron datos sobre el número de pacientes clasificados como Clase 4 de Engel (es decir, sin ninguna mejoría significativa en la reducción de la frecuencia de las crisis), entendiendo como

tal la observación de reducciones no significativas, la ausencia de cambios, el empeoramiento de la frecuencia de las crisis, o los clasificados por los autores como clase 4 de Engel durante el período de tratamiento. En este análisis se incluyeron 22 de los 187 pacientes evaluados. La prevalencia combinada fue del 18% (IC del 95%: 0,11 al 0,24), de forma que las estimaciones de los estudios individuales oscilaron entre el 6% y el 40% con una heterogeneidad moderada ($I^2 = 59\%$; $P = 0,005$).

Tiempo libre de crisis

Solo 4 estudios^{59,62,72,73} de los 14 incluidos (28,5% del total) proporcionaron información sobre el tiempo transcurrido desde la intervención con MRgLITT hasta la primera crisis en los casos en los que no hubo un buen control de las mismas (22 pacientes, 11,7% del total). En tres de estos estudios^{59,72,73} el tiempo medio hasta la primera crisis fue muy variable, oscilando entre los 2⁷³ y los 10,2 meses^{71,72}, con una media de 5,1 (4,5) meses.

Los autores de uno de estos estudios⁶² notificaron el momento concreto en el que aparecieron las primeras crisis, de forma que 4 pacientes las sufrieron durante el periodo perioperatorio previo al alta; 6 pacientes dentro de los 30 días posteriores a la ablación y un paciente sufrió un estado epiléptico en el día 16 posoperatorio que precisó ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

Calidad de vida

Ninguno de los estudios incluidos analizó la calidad de vida de los pacientes con epilepsia refractaria sometidos a MRgLITT.

Desenlaces secundarios

Cambios en el tratamiento antiepiléptico

Ocho estudios^{59,61–63,67,70,72,73} proporcionaron datos sobre el efecto del tratamiento con MRgLITT en el tratamiento farmacológico antiepiléptico de los pacientes con epilepsia refractaria, incluyendo un total de 108 pacientes. Entre estos pacientes, el 8,3% consiguió el abandono total de medicación antiepiléptica y un 51,8% la reducción en el número de medicamentos o la dosis de alguno de ellos. En el 12% de los pacientes el tratamiento se mantuvo sin cambios durante el seguimiento y en el 12% fue necesario incrementar la dosis o el número de fármacos, generalmente por falta de control de las crisis.

Tras la intervención con MRgLITT, los pacientes realizaban tratamiento con una media de 1,8 fármacos antiepilépticos, en base a los 4 estudios^{59,61,63,73} (50 pacientes) en los que los autores proporcionaron esta información.

Tiempo de estancia hospitalaria

Diez estudios^{58-63,66,67,72,73} proporcionaron datos sobre el tiempo medio de hospitalización de los pacientes sometidos a ablación con MRgLITT. Los pacientes incluidos en estos estudios precisaron un tiempo de hospitalización de 1,6 (0,6) días, oscilando entre 1,1 día y 2,8 días tras la intervención. En uno de los estudios⁶⁸ los autores informaron de que uno de los participantes fue dado de alta en el día posterior a la intervención, pero no se proporcionaron datos sobre el tiempo de hospitalización del resto de pacientes.

Tan solo uno de los estudios⁶⁰ notificó el coste total derivado de la hospitalización asociada a la realización de MRgLITT, de forma que en el grupo de pacientes sometidos a esta intervención el coste fue de 119,8 USD (DE: 15,0, rango: 99,3-140,5).

Análisis de sensibilidad

En los análisis de sensibilidad realizados los resultados de las variables consideradas clave fueron consistentes con los resultados de los análisis generales tanto con el empleo de un modelo de efectos aleatorios (por ejemplo, para Engel 1: 57%, IC del 95% de 0,50 a 0,64; 12 estudios), con la exclusión de estudios que incluían menos de 15 pacientes (por ejemplo, para Engel 1: 58%, IC del 95% de 0,52 a 0,65; 8 estudios) y de los estudios que incluyeron únicamente niños (por ejemplo, para Engel 1: 59%, IC del 95% de 0,53 a 0,66; 10 estudios), a la vez que se mantuvo la calidad de la evidencia muy baja.

Discusión

Resultados y calidad de la evidencia

Los resultados neurocognitivos y neuropsicológicos de la cirugía abierta en pacientes con epilepsia refractaria son limitados, por lo que se han propuesto otras técnicas mínimamente invasivas para el tratamiento de estos pacientes. El propósito de esta revisión fue evaluar la seguridad y efectividad de la MRgLITT en pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento médico. Se identificaron 14 estudios clínicos de intervención no aleatorizados y no comparativos que incluyeron a 266 participantes y que investigaron los resultados de seguridad y efectividad de la MRgLITT en pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento médico. Tanto el tamaño muestral como el diseño de estos estudios fueron variados e incluyeron una amplia gama de participantes de diferentes edades y con diferentes diagnósticos etiológicos y tiempos de evolución de la epilepsia. Cinco de los 14 estudios utilizaron un diseño prospectivo, mientras que 9 de ellos tuvieron una naturaleza retrospectiva. Los datos sobre el resultado posoperatorio incluyeron variables sobre la seguridad (complicaciones, la necesidad de reintervención y mortalidad, entre otras) así como sobre efectividad (clasificación de Engel -Clase I a IV-, tiempo libre de crisis y calidad de vida) y se utilizó el Índice metodológico para estudios no aleatorios (MINORS) para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos.

Los datos proporcionados por los estudios incluidos sobre los eventos **adversos y complicaciones** de la ablación con MRgLITT fueron escasos y deficientes; de hecho, aunque 12 de los 14 estudios proporcionaron algún dato al respecto, a menudo los autores no detallaron de forma específica la naturaleza y las consecuencias del evento (transitorio o permanente) y/o el momento en el que ocurrió el evento y solo 3 de ellos informaron sobre la mortalidad. Además, solo la mitad de los estudios incluidos contenía alguna referencia a desenlaces como la cognición posoperatoria. Nuestros resultados mostraron que MRgLITT se asocia con una tasa de complicaciones global acumulada del 26% (IC del 95%: 12% - 54%) (calidad de la evidencia muy baja) siendo las complicaciones más frecuentes los defectos en el campo visual (39,5), la cefalea (12,5%), los hematomas o hemorragias (3%) y las alteraciones de pares nerviosos craneales (6,25%). Otras complicaciones menos frecuentes fueron los cambios de humor (6,0%), los problemas gastrointestinales (4,0%), los síndromes neurológicos o el insomnio (2,0%). Solo se informaron de complicaciones relacionadas con el propio

procedimiento de MRgLITT en 7 participantes (2,9% del total). En cuanto a los eventos relacionados con el posicionamiento del catéter, en 6 pacientes fue necesario un único intento para reposicionar el catéter mientras que en otro paciente fue necesario reposicionarlo por una segunda vez⁶². Un total de 24 pacientes (9,8%) precisaron una nueva intervención quirúrgica tras el tratamiento con MRgLITT dentro de un periodo de tiempo medio de 8,6 (4,28) meses: el 54,1% se sometió a una nueva MRgLITT y el 45,9% restante a otro procedimiento de cirugía abierta. Las causas más frecuentes que llevaron a la reintervención fueron la falta de control de las crisis, la extensión insuficiente de la primera ablación o un mal funcionamiento del dispositivo. Tres estudios informaron sobre el número de fallecimientos asociados a MRgLITT: 2 estudios reportaron la ausencia total de muertes y uno registró la muerte (suicidio) de un paciente con antecedentes de depresión crónica e ideas suicidas previas a la intervención con MRgLITT y convulsiones persistentes tras el procedimiento.

El objetivo del tratamiento quirúrgico en casos farmacorresistentes es aliviar la carga de las crisis o lograr la ausencia de crisis destruyendo el foco epileptogénico. En nuestro trabajo, los datos sobre la **efectividad** de la MRgLITT estuvieron disponibles para 187 pacientes en los 12 estudios incluidos en esta revisión. La tasa acumulada de pacientes con buenos resultados en el control de las crisis (Engel Clase I y/o libre de crisis incapacitantes) tras más de un año de la ablación con MRgLITT fue del 57% (IC del 95%: 51% a 64%; $p<0,00001$) (calidad de la evidencia muy baja). La tasa acumulada para la reducción de la frecuencia de la crisis comiciales (es decir, crisis incapacitantes esporádicas o casi sin crisis o Clase 2 de Engel) fue del 19% (IC del 95%: 14% a 23%, $p<0,00001$) (calidad de la evidencia muy baja), mientras que la tasa acumulada de mejoría significativa en la frecuencia de las crisis (Clase 3 de Engel) fue del 20% (IC del 95%: 15% a 24%) (calidad de la evidencia muy baja). La tasa acumulada en los estudios incluidos para la ausencia de mejoría significativa en la reducción de la frecuencia de las crisis (Clase Engel 4) fue del 18% (IC del 95%: 11% al 24%). Solo 4 estudios^{59,62,72,73} de los 14 incluidos (28,5% del total) proporcionaron información sobre el tiempo transcurrido desde la intervención con MRgLITT hasta la primera crisis en los casos en los que no hubo un buen control de las crisis. En estos casos (sin buen control de las crisis), el tiempo medio hasta la primera crisis fue 5,1 meses (2-10,2). Ningún estudio analizó la calidad de vida de los pacientes con epilepsia refractaria sometidos a MRgLITT. En cuanto al tratamiento farmacológico antiepiléptico, el 8,3% consiguió el abandono total y un 51,8% consiguió reducir el número de medicamentos o la dosis de alguno de ellos. El tiempo medio de hospitalización de los pacientes tratados con MRgLITT fue de 1,6 días (1,1-2,8).

Sin embargo, es necesaria cierta precaución a la hora de interpretar estos resultados. La mayoría de la evidencia incluida en esta revisión se basa en diseños no comparativos ni aleatorizados y en su mayoría (64,2%), de naturaleza retrospectiva. El tratamiento quirúrgico para la epilepsia es la única opción de tratamiento para una proporción sustancial de pacientes con epilepsia y el diseño de ensayos aleatorios en los que los participantes pudieran alejarse de un tratamiento eficaz puede considerarse poco ético. Esto podría explicar la ausencia de identificación de ensayos clínicos en esta revisión. Después de una extensa revisión de la literatura relacionada con las herramientas de evaluación de la calidad metodológica para estudios de diseño no aleatorio, seleccionamos la herramienta MINORS que consideramos más apropiada y que ha demostrado utilidad en análisis similares previos⁷⁸. Sin embargo, esta herramienta no está exenta de limitaciones y puede no ser eficaz para separar las diferencias de calidad metodológica entre los estudios incluidos⁵¹. Además, la inclusión de estudios no aleatorizados y con un diseño retrospectivo implica un gran margen de sesgo en los resultados del estudio fundamentalmente como consecuencia de la falta de estandarización en la recopilación de datos, las diferencias en las duraciones de seguimiento y falta de cegamiento de los desenlaces. De hecho, observamos variabilidad entre los estudios incluidos en muchos de nuestros análisis, probablemente debido a tamaños de estudio pequeños o a diferencias en la definición de los desenlaces sobre el control de las crisis. Como consecuencia, la certeza de la evidencia para los resultados clave que abordan el objetivo principal de la revisión es muy baja. Los principales motivos que conllevaron a esta calidad de la evidencia fueron el alto riesgo de sesgo y la imprecisión derivada de los pequeños tamaños muestrales empleados por los estudios incluidos.

Aplicabilidad de los resultados

Actualmente, existe un uso creciente de MRgLITT en muchos centros especializados en cirugía de la epilepsia como una alternativa mínimamente invasiva en pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento farmacológico y que pueden o no ser candidatos a una intervención quirúrgica abierta. Algunas de las ventajas potenciales atribuidas a la MRgLITT para apoyar su uso son la reducción de la morbilidad, de las complicaciones y una estancia hospitalaria posoperatoria más corta⁷⁹. En este sentido, los autores de uno de los estudios incluidos en nuestra revisión⁶⁰ no encontraron diferencias significativas entre la cirugía abierta y MRgLITT en términos de resultado quirúrgico y resultados neuropsicológicos medidos en el último seguimiento a los 15,6 meses. Además, en la mayor parte (>60%) de los estudios incluidos

en nuestro trabajo, más de un 50% de los pacientes estaban libres de crisis o de crisis incapacitantes después de la MRgLITT^{58-63,69,72}.

No obstante, y a pesar de los resultados observados en el tratamiento con MRgLITT de pacientes con epilepsia refractaria, algunos factores pueden dificultar su aplicación práctica en el ámbito clínico. En primer lugar, la ubicación exacta y precisa de la red epileptógena juega un papel importante, ya que con frecuencia los pacientes que no responden al tratamiento con MRgLITT requieren estudios de neurofisiología e imágenes funcionales prequirúrgicas o tienen lesiones múltiples en la RM. Esto sugiere que la zona epileptógena podría ser de ubicación distinta o más amplia de lo esperado⁶⁰, por lo que es posible que algunos pacientes necesiten el uso prequirúrgico de pruebas como la EEGi para localizar adecuadamente las zonas epileptógenas, si bien es necesario el desarrollo de más estudios que confirmen esta hipótesis. En segundo lugar, el uso de MRgLITT requiere de capacitación y entrenamiento previos por parte del profesional que lo realiza, con la consecuente curva de aprendizaje asociada al uso de este procedimiento. En este sentido, los autores de uno de los estudios incluidos⁶⁶ reconocieron que las complicaciones asociadas a la MRgLITT surgieron como consecuencia de un funcionamiento inadecuado del dispositivo y una colocación incorrecta del catéter y del sistema de enfriamiento alrededor del mismo. Por tanto, un desafío importante a la hora de implementar la MRgLITT como tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria es conseguir mejorar la formación y entrenamiento necesarios de los profesionales para el desarrollo correcto de la intervención. Por último, otro factor a considerar son las limitaciones relacionadas con los costes de la técnica y la disponibilidad para realizar el procedimiento de MRgLITT *in situ* o de una forma próxima a quirófano, lo que podría dificultar que un número mayor de pacientes con epilepsia refractaria puedan optar por el tratamiento con esta técnica mínimamente invasiva.

Por otra parte, los estudios incluidos en nuestra revisión mostraron que las crisis epilépticas pueden reaparecer tras la realización de la MRgLITT, entre otras razones, como consecuencia de una ablación inadecuada, o a una amplia extensión de las zonas epileptógenas, siendo necesaria una segunda ablación con MRgLITT para mejorar los resultados. Estos hallazgos se han observado tanto en nuestra revisión como en otros estudios clínicos⁸⁰ en los que una proporción importante de los pacientes que sufrían crisis recurrentes durante el primer año tras la cirugía, lograron la ausencia de crisis durante el seguimiento con la realización de una segunda ablación con MRgLITT^{70,80}. Por lo que, si bien es cierto que los datos proporcionados al respecto son escasos, parece que un segundo procedimiento MRgLITT en los casos en los que no se alcanza la ausencia de crisis puede ser efectivo y podría asumirse su realización. A la hora de decidir si una persona con epilepsia refractaria

debe ser sometida al tratamiento con MRgLITT para mejorar el control de las crisis es necesario considerar, de forma conjunta con el paciente y sus familiares, el balance entre los resultados que ha mostrado esta intervención, los valores y preferencias personales del paciente y la disponibilidad de recursos de forma local, así como otras opciones terapéuticas indicadas en estos pacientes, entre otros factores. De hecho, en un estudio clínico⁸¹ los autores informaron que la mayoría de los pacientes prefirieron MRgLITT incluso después de haber sido sometidos a un procedimiento fallido, citando su no invasividad como el motivo de preferencia. Además, a la hora de considerar la indicación de esta intervención habría que añadir que el tratamiento con MRgLITT podría disminuir algunos de los efectos adversos asociados con el tratamiento farmacológico antiepiléptico, ya que en nuestra revisión esta intervención ha mostrado reducir el número y/o la dosis con fármacos antiepilépticos en estos pacientes. No obstante, se requieren más trabajos sobre este tema para comprender mejor los aspectos relacionados con la implementación de la MRgLITT como tratamiento de la epilepsia refractaria.

En los últimos años se han publicado otras revisiones sistemáticas en relación a los resultados de la MRgLITT como tratamiento de pacientes con epilepsia y de las complicaciones asociadas al empleo de esta intervención. En línea con nuestros resultados con una prevalencia acumulada de complicaciones del 26%, también los autores de estas revisiones han notificado valores del 24%⁷⁸ y del 20%⁸² de complicaciones quirúrgicas asociadas a MRgLITT. Sin embargo, es muy probable que la prevalencia observada en nuestras series del 16,6% atribuida a las complicaciones con carácter permanente represente una sobreestimación de la prevalencia, ya que muchos estudios no registraron qué eventos fueron solo transitorios y más de un evento se pudo registrar en la misma persona. Por otra parte, entre las complicaciones asociadas a MRgLITT en otras revisiones sistemáticas se han descrito problemas funcionales adversos (déficit de campo visual y afectación de pares craneales), complicaciones de la herida (edema, hemorragia, infección y dolor), síntomas psiquiátricos (ansiedad, insomnio y depresión) y complicaciones inducidas por dificultades técnicas asociadas con el funcionamiento del sistema de terapia térmica, al igual que las observadas en nuestra revisión. No obstante, los autores de algunos estudios clínicos^{80,83} han demostrado que algunas complicaciones asociadas a la MRgLITT, como la hemiparesia leve, el dolor de la herida quirúrgica y los síntomas psiquiátricos, se resuelven en los seis meses posteriores al seguimiento. La aparición de déficits del campo visual tras la intervención con MRgLITT parece ser consecuencia de la colocación incorrecta de la sonda y la disipación de calor a lo largo de la superficie ventricular, lesionando el asa de Meyer, las radiaciones ópticas o el núcleo geniculado

lateral⁸⁴. Por su parte, la afectación de los pares craneales también descrita como frecuente en otra revisión sistemática publicada⁸² y de predominio oculomotor y troclear podría atribuirse a un posible mecanismo de lesión secundario a la propagación del calor a lo largo del tentorio mediado por el LCR de espacios o cisternas que actúan como “disipadores de calor”⁸⁴. En términos de resultados cognitivos, y en línea con nuestras observaciones, también la literatura actual publicada parece ser contradictoria. Mientras en alguna de las series incluidas⁷⁴ todos los pacientes preservaron sus funciones de reconocimiento facial y de denominación, otras⁸⁵ mostraron resultados contrarios con disminución significativa de la memoria posoperatoria.

La escala de Engel (Clase I a IV) es un método bien consolidado que se utiliza para clasificar los resultados en el control de las crisis después del tratamiento quirúrgico de la epilepsia refractaria. Este sistema de clasificación fue el utilizado en nuestro trabajo y en base al cual observamos una prevalencia combinada de la clase I de Engel (libre de crisis incapacitantes) del 57%, comparable con los valores del 50%⁸² y del 61%⁷⁸ obtenidos por los autores de otras revisiones sistemáticas y metanálisis publicadas en los últimos años que analizaron los resultados de MRgLITT. Sin embargo, a diferencia de estas revisiones dirigidas a pacientes con epilepsia mesial temporal o resistente al tratamiento con crisis de inicio focal, respectivamente, en nuestra revisión nos centramos de forma específica en pacientes con epilepsia de cualquier tipo, activa y refractaria a tratamiento médico según criterios bien establecidos, lo que podría explicar las pequeñas diferencias encontradas con respecto al número de estudios incluidos y los resultados obtenidos.

Fortalezas y limitaciones

La presente revisión sistemática sobre seguridad y efectividad de la MRgLITT se centra de forma específica en pacientes con un diagnóstico médico de epilepsia (de cualquier tipo) activa y refractaria a tratamiento médico. Los resultados obtenidos están respaldados por una estrategia integral de búsqueda de literatura sin restricciones de fecha, idioma o país de origen; por una minimización de la superposición de pacientes unificando en los estudios más recientes diferentes desenlaces de la misma cohorte; por la falta de evidencia de sesgo de publicación en los análisis de los desenlaces considerados clave; y la consistencia entre las estimaciones obtenidas en diferentes análisis de sensibilidad desarrollados. Además, para evaluar la efectividad de MRgLITT se ha utilizado la clasificación de Engel siguiendo el consenso reciente de la ILAE que propone que el éxito del tratamiento debe definirse por la ausencia sostenida de crisis convulsivas⁷⁷, ya que este

es el único resultado de efectividad asociado de forma consistente con una mejor calidad de vida para estos pacientes.

No obstante, nuestra revisión no está exenta de una serie de limitaciones. La ausencia de evidencia comparativa frente a otras técnicas no invasivas fue la principal limitación, ya que sin comparadores activos, no podemos determinar el incremento en la mejora de la efectividad clínica de MRgLITT. Aunque se esperaba que la mayoría de evidencia identificada en esta revisión probablemente se derivara de estudios no aleatorios, no se utilizaron filtros de búsqueda aprobados de forma específica para identificar tanto estudios aleatorios como no aleatorios. No obstante, creemos que nuestras búsquedas electrónicas sistemáticas identificaron la gran mayoría de la evidencia relevante para esta revisión y, dado el número de estudios identificados y filtrados en esta revisión, parece poco probable que cualquier evidencia no identificada por las búsquedas electrónicas pudiera cambiar las conclusiones de la revisión. Es posible que algunos de los estudios que fueron excluidos de la revisión pudieran haberse incluido si los autores de los estudios hubieran facilitado información adicional con respecto a aspectos como la definición de epilepsia refractaria, la duración del seguimiento, o si los datos se hubieran presentado de forma que fueran extraíbles informando no solo sobre los porcentajes del desenlace, sino también sobre los datos brutos sobre el número de participantes que presentaron la variable de interés. De esta forma, se hubiera podido incluir esta información, mejorar aún más la precisión de los resultados y posiblemente reducir la variabilidad entre estudios. Por otra parte, las poblaciones de estudio fueron relativamente pequeñas y con un seguimiento corto en el tiempo (seguimiento medio de 18,3 meses). Además, debido a que actualmente no disponemos de protocolos preoperatorios estándar que guíen la selección de candidatos a MRgLITT, es posible que algunos pacientes no se beneficiaran de este tratamiento por una selección inapropiada. Por otra parte, el uso de MRgLITT incluye el uso de más de un tipo de dispositivo, y queda por determinar si alguno de ellos proporciona resultados óptimos.

Además de las limitaciones metodológicas inherentes a los estudios incluidos como el empleo de diferentes criterios para medir el control de las crisis convulsivas, la falta de cegamiento en la evaluación de los resultados, la duración variable del seguimiento, o el diseño retrospectivo de la mayoría de los estudios incluidos; los resultados a menudo se analizaron sin tener en consideración el papel o la influencia de posibles factores pronósticos o de confusión (conocidos o desconocidos). Para intentar minimizar en parte los sesgos derivados de estas limitaciones, se utilizaron criterios restrictivos tanto para la selección de los estudios como para medir la heterogeneidad de los resultados.

Implicaciones para investigaciones futuras

En relación a las lagunas de conocimiento detectadas, son necesarios más estudios que comparen los resultados de la MRgLITT frente a otras intervenciones mínimamente invasivas que permitan conocer con precisión los efectos observados en este estudio. Para ello es necesario el desarrollo de estudios adicionales idealmente con un diseño de ensayo controlado aleatorio, o en su defecto, prospectivos y multicéntricos, con cohortes más grandes y periodos de seguimiento más prolongados para poder clasificar adecuadamente el control de las crisis. En el futuro, los investigadores deberían registrar datos claros tanto sobre los riesgos como sobre los beneficios de la intervención y dirigir sus investigaciones a preguntas específicas que permanecen sin respuesta hoy en la literatura. En este sentido, sigue siendo un objetivo importante de la investigación futura el impacto de la MRgLITT sobre desenlaces clínicamente relevantes como la ausencia de las crisis, los dominios cognitivos (en particular, el habla y el lenguaje, y el funcionamiento social o el estado mental alterado, así como la memoria episódica) y la calidad de vida de los pacientes con epilepsia refractaria, así como sobre los costes derivados de su empleo. Además, con el objetivo de reducir parte de la heterogeneidad observada y simplificar en gran medida las comparaciones de resultados entre estudios en el ámbito cognitivo, es importante que, siempre que sea posible, los resultados se registren en base a cuestionarios publicados con propiedades psicométricas bien establecidas⁸⁶. También es importante que estudios futuros informen sobre el número de eventos que se registran (además de su naturaleza y momento), en cuántos participantes y dejar claro cuáles son las complicaciones posoperatorias, cuáles son eventos transitorios (dentro de un período establecido) y cuáles son nuevas deficiencias permanentes, todo ello estableciendo cortes temporales bien delimitados con una duración mínima de un año y evaluando de forma cegada sus resultados. De esta forma, se podría construir una base de evidencia más sólida y de mejor calidad para la práctica clínica que permita a los pacientes, clínicos y gestores la toma de decisiones más informadas entre las distintas opciones terapéuticas para personas epilepsia refractaria al tratamiento médico.

Conclusiones

Con el objetivo de evaluar la seguridad y efectividad de la MRgLITT como tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento médico, identificamos 14 estudios de intervención no comparativos que cumplieron nuestros criterios de inclusión.

Con respecto a la seguridad de MRgLITT, encontramos que la tasa de complicaciones global acumulada fue del 26% siendo las complicaciones más frecuentes los defectos en el campo visual, la cefalea, los hematomas o hemorragias y las alteraciones de los pares nerviosos craneales. Los problemas técnicos relacionados con MRgLITT fueron escasos (2,9% del total) y un 9,8% de los pacientes precisó una nueva intervención quirúrgica tras el tratamiento con MRgLITT. Las causas más frecuentes de reintervención fueron la falta de control de las crisis, la extensión insuficiente de la primera ablación, un mal funcionamiento del dispositivo o la necesidad de implantación de sistemas de neuroestimulación. Dos estudios reportaron la ausencia total de muertes y uno registró una muerte por suicidio.

En cuanto a la efectividad de MRgLITT, la tasa acumulada de pacientes con buenos resultados en el control de las crisis (Engel Clase I y/o libre de crisis incapacitantes) tras más de un año de la ablación con MRgLITT fue del 57%. La tasa acumulada para la reducción de la frecuencia de la crisis comiciales (es decir, crisis incapacitantes esporádicas, prácticamente sin crisis o Clase 2 de Engel) fue del 19%, mientras que un 20% logró mejoría significativa en la frecuencia de las crisis (Clase 3 de Engel). La tasa acumulada de ausencia de mejoría significativa en la reducción de la frecuencia de las crisis (Clase Engel 4) fue del 18% y el tiempo medio hasta la primera crisis fue de 5,1 meses. El 8,3% de los pacientes consiguió el abandono total de la medicación antiepiléptica y un 51,8% reducir el número de medicamentos o la dosis de alguno de ellos. El tiempo medio de hospitalización de los pacientes tratados con MRgLITT fue de 1,6 días. Ningún estudio analizó la calidad de vida de los pacientes con epilepsia refractaria sometidos a MRgLITT.

En conclusión, y a pesar de los resultados favorables observados en términos de efectividad, la evidencia incluida en esta revisión se basa en diseños no comparativos ni aleatorizados y en su mayor parte de naturaleza retrospectiva con alta probabilidad de sesgo, imprecisión y ausencia de evidencia directa, de forma que la certeza de la evidencia para los resultados clave que abordan el objetivo principal de la revisión es muy baja.

Es necesario el desarrollo futuro de estudios prospectivos y multicéntricos, con cohortes más grandes y periodos de seguimiento más prolongados en las que haya un registro claro de datos tanto sobre los riesgos como sobre los beneficios de la intervención y dirigidos al impacto de la MRgLITT sobre desenlaces como la ausencia de las crisis, los dominios cognitivos y la calidad de vida de los pacientes con epilepsia refractaria. De esta forma, se podría construir una base de evidencia más sólida y de mejor calidad para la práctica clínica que permita a los pacientes, clínicos y gestores la toma de decisiones informadas entre las distintas opciones terapéuticas para personas con epilepsia refractaria al tratamiento médico.

Referencias bibliográficas

1. Pastor-SanMillán MD. Unidad Técnica de Codificación CIE-10-ES Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2018 [citado 3 feb 2020]. URL: <http://www.msssi.gob.es/ssi/violenciaGenero/portalEstadistico/>
2. 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.
3. Sander JW, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet*. 1990;336(8726):1267-71.
4. Thurman DJ, Begley CE, Carpio A, Helmers S, Hesdorffer DC, Mu J, *et al.* The primary prevention of epilepsy: A report of the Prevention Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2018;59(5):905-14.
5. Meyer AC, Dua T, Ma J, Saxena S, Birbeck G. Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2010;88(4):260-6.
6. World Health Organization. Epilepsy [Internet]. Geneva: WHO; 2019 [citado 3 feb 2020]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
7. Organización Mundial de la Salud. Epilepsia: Un imperativo de salud pública [Internet]. Ginebra: OMS; 2019 [citado 3 feb 2020]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325445/WHO-MSD-MER-19.2-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
8. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia*. 2001 Oct;42(10):1255-60.
9. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2007;68(6):402-8.
10. Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, *et al.* Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American

Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology*. 2003;60(4):538-47. Erratum in: *Neurology*. 2003;60(8):1396.

11. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, *et al*. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.
12. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314-9.
13. Mittal S, Montes JL, Farmer JP, Rosenblatt B, Dubeau F, Andermann F, *et al*. Long-term outcome after surgical treatment of temporal lobe epilepsy in children. *J Neurosurg*. 2005;103(5 Suppl):401-12.
14. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345(5):311-8.
15. Curry DJ, Gowda A, McNichols RJ, Wilfong AA. MR-guided stereotactic laser ablation of epileptogenic foci in children. *Epilepsy Behav*. 2012;24(4):408-14.
16. Engel J. Preface. *Ann Indian Acad Neurol* 2014;17:1-2.
17. Morrell MJ; RNS System in Epilepsy Study Group. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology*. 2011;77(13):1295-304.
18. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, *et al*. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51(5):899-908.
19. Quigg M, Harden C. Minimally invasive techniques for epilepsy surgery: stereotactic radiosurgery and other technologies. *J Neurosurg*. 2014;121 Suppl:232-40.
20. Nowell M, Miserocchi A, McEvoy AW, Duncan JS. Advances in epilepsy surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(11):1273-9.
21. Kameyama S, Murakami H, Masuda H, Sugiyama I. Minimally invasive magnetic resonance imaging-guided stereotactic radiofrequency thermocoagulation for epileptogenic hypothalamic hamartomas. *Neurosurgery*. 2009;65(3):438-49.
22. Monteith S, Sheehan J, Medel R, Wintermark M, Eames M, Snell J, *et al*. Potential intracranial applications of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery. *J Neurosurg*. 2013;118(2):215-21.
23. Carpentier A, Chauvet D, Reina V, Beccaria K, Leclercq D, McNichols RJ, *et al*. MR-guided laser-induced thermal therapy (LITT) for recurrent glioblastomas. *Lasers Surg Med*. 2012;44(5):361-8.

24. Hawasli AH, Bandt SK, Hogan RE, Werner N, Leuthardt EC. Laser ablation as treatment strategy for medically refractory dominant insular epilepsy: therapeutic and functional considerations. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2014;92(6):397-404.
25. Norred SE, Johnson JA. Magnetic resonance-guided laser induced thermal therapy for glioblastoma multiforme: a review. *Biomed Res Int.* 2014;2014:761312.
26. Rieke V, Butts Pauly K. MR thermometry. *J Magn Reson Imaging.* 2008;27(2):376-90.
27. UnitedHealthcare. Laser Interstitial Thermal Therapy [Internet]. [Atlanta]:UnitedHealthcare; 2020 [citado 10 jun 2020]. URL: <https://www.uhcprovider.com/content/dam/provider/docs/public/policies/comm-medical-drug/laser-interstitial-thermal-therapy.pdf>
28. Salem U, Kumar VA, Madewell JE, Schomer DF, de Almeida Bastos DC, Zinn PO, *et al.* Neurosurgical applications of MRI guided laser interstitial thermal therapy (LITT). *Cancer Imaging.* 2019;19(1):65.
29. McNichols RJ, Gowda A, Kangasniemi M, Bankson JA, Price RE, Hazle JD. MR Thermometry-Based Feedback Control of Laser Interstitial Thermal Therapy at 980 nm. *Lasers Surg Med.* 2004;34(1):48-55.
30. Carpentier A, Chauvet D, Reina V, Beccaria K, Leclercq D, McNichols RJ, *et al.* MR-guided laser-induced thermal therapy (LITT) for recurrent glioblastomas. *Lasers Surg Med.* 2012;44(5):361-8.
31. McNichols RJ, Kangasniemi M, Gowda A, Bankson JA, Price RE, Hazle JD. Technical developments for cerebral thermal treatment: water-cooled diffusing laser fibre tips and temperature-sensitive MRI using intersecting image planes. *Int J Hyperthermia.* 2004;20(1):45-56.
32. Lagman C, Chung LK, Pelargos PE, Ung N, Bui TT, Lee SJ, *et al.* Laser neurosurgery: A systematic analysis of magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapies. *J Clin Neurosci.* 2017;36:20-6.
33. Jethwa PR, Barrese JC, Gowda A, Shetty A, Danish SF. Magnetic resonance thermometry-guided laser-induced thermal therapy for intracranial neoplasms: initial experience. *Neurosurgery.* 2012;71(1 Suppl Operative):133-44; 144-5.
34. Leggett LE, Coward S, Weaver C, Sevvick LK, Zhang D, Mackean G, *et al.* Laser interstitial thermal therapy for treating intracranial lesions and epilepsy: a health technology assessment and policy analysis. Calgary: HTA Unit, University of Calgary; 2016.

35. Mensel B, Weigel C, Hosten N. Laser-induced thermotherapy. *Recent Results Cancer Res.* 2006;167:69-75.
36. Chang IA. Considerations for thermal injury analysis for RF ablation devices. *Open Biomed Eng J.* 2010;4:3-12.
37. Hoppe C, Witt JA, Helmstaedter C, Gasser T, Vatter H, Elger CE. Laser interstitial thermotherapy (LiTT) in epilepsy surgery. *Seizure.* 2017;48:45-52.
38. Diaz R, Ivan ME, Hanft S, Vanni S, Manzano G, Jagid J, *et al.* Laser Interstitial Thermal Therapy: Lighting the Way to a New Treatment Option in Neurosurgery. *Neurosurgery.* 2016;79 Suppl 1:S3-S7.
39. Patel P, Patel NV, Danish SF. Intracranial MR-guided laser-induced thermal therapy: single-center experience with the Visualase thermal therapy system. *J Neurosurg.* 2016;125(4):853-60.
40. Bandt SK, Leuthardt EC. Minimally Invasive Neurosurgery for Epilepsy Using Stereotactic MRI Guidance. *Neurosurg Clin N Am.* 2016;27(1):51-8.
41. Brown MG, Drees C, Nagae LM, Thompson JA, Ojemann S, Abosch A. Curative and palliative MRI-guided laser ablation for drug-resistant epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(4):425-33.
42. U.S. Food & Drug Administration. Update Regarding Risk of Tissue Overheating Due to Inaccurate Magnetic Resonance Thermometry [Internet]. Silver Spring: FDA; 2018 [citado 10 jun 2020]. URL://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/update-regarding-risk-tissue-overheating-due-inaccurate-magnetic-resonance-thermometry.
43. Lee EJ, Kalia SK, Hong SH. A Primer on Magnetic Resonance-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy for Medically Refractory Epilepsy. *J Korean Neurosurg Soc.* 2019;62(3):353-60.
44. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010;51(6):1069-77.
45. Green J. Neuropsychological Evaluation of the Older Adult: A Clinician's Guidebook [Internet]. San Diego, CA: Academic Press; 2000 [citado 10 jun 2020]. URL://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=e000xww&AN=230850&lang=es&site=eds-live&scope=site
46. Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. New York: Oxford University Press; 2006.

47. Engel J, Jr, Van Ness P, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr, editor. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2^a ed. New York: Raven Press; 1993. p. 609–21.
48. Engel J, Jr. Approaches to localization of the epileptogenic lesion. In: Engel J Jr, editor. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press; 1987. p. 75–95.
49. Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D, *et al.* ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2001;42(2):282-6.
50. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
51. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg*. 2003;73(9):712-6.
52. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Stat Med*. 1998;17(8):857-72.
53. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-88.
54. West S, Nolan SJ, Cotton J, Gandhi S, Weston J, Sudan A, *et al.* Surgery for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 1;(7):CD010541.
55. Niravkumar Barot, Kavita Batra. Assessing the effectiveness of magnetic resonance guided laser interstitial thermal therapy among patients with medically intractable epilepsy: a systematic review and meta-analysis. PROSPERO 2019 CRD42019126365.
56. Monteris Medical. Feasibility Study on LITT for Medical Refractory Epilepsy. 2016 [actualizado 2019; citado 10 jun 2020]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2018. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02820740?titles=Feasibility+Study+on+LITT+for+Medical+Refractory+Epilepsy&draw=2&rank=1> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02820740
57. MedtronicNeuro. Stereotactic Laser Ablation for Temporal Lobe Epilepsy. 2016 [actualizado 2020; citado 12 jun 2020] En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2018. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02844465?titles=Stereotactic+Laser+Ablation+for+Temporal+Lobe+Epilepsy&draw=2&rank=1> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02844465

58. Willie JT, Laxpati NG, Drane DL, Gowda A, Appin C, Hao C, *et al.* Real-time magnetic resonance-guided stereotactic laser amygdalohippocampotomy for mesial temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery*. 2014;74(6):569-84; discussion 584-5.
59. Kang JY, Wu C, Tracy J, Lorenzo M, Evans J, Nei M, *et al.* Laser interstitial thermal therapy for medically intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2016;57(2):325-34.
60. Waseem H, Osborn KE, Schoenberg MR, Kelley V, Bozorg A, Cabello D, *et al.* Laser ablation therapy: An alternative treatment for medically resistant mesial temporal lobe epilepsy after age 50. *Epilepsy Behav*. 2015;51:152-7.
61. Youngerman BE, Oh JY, Anbarasan D, Billakota S, Casadei CH, Corrigan EK, *et al.* Laser ablation is effective for temporal lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis if hippocampal seizure onsets are localized by stereoelectroencephalography. *Epilepsia*. 2018;59(3):595-606.
62. Le S, Ho AL, Fisher RS, Miller KJ, Henderson JM, Grant GA, *et al.* Laser interstitial thermal therapy (LITT): Seizure outcomes for refractory mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018;89:37-41.
63. Willie JT, Malcolm JG, Stern MA, Lowder LO, Neill SG, Cabaniss BT, *et al.* Safety and effectiveness of stereotactic laser ablation for epileptogenic cerebral cavernous malformations. *Epilepsia*. 2019;60(2):220-32.
64. Petito GT, Wharen RE, Feyissa AM, Grewal SS, Lucas JA, Tatum WO. The impact of stereotactic laser ablation at a typical epilepsy center. *Epilepsy Behav*. 2018;78:37-44.
65. McCracken DJ, Willie JT, Fernald BA, Saindane AM, Drane DL, Barrow DL, *et al.* Magnetic Resonance Thermometry-Guided Stereotactic Laser Ablation of Cavernous Malformations in Drug-Resistant Epilepsy: Imaging and Clinical Results. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2016;12(1):39-48.
66. Lewis EC, Weil AG, Duchowny M, Bhatia S, Ragheb J, Miller I. MR-guided laser interstitial thermal therapy for pediatric drug-resistant lesional epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56(10):1590-8.
67. Huang Y, Yecies D, Bruckert L, Parker JJ, Ho AL, Kim LH, *et al.* Stereotactic laser ablation for completion corpus callosotomy. *J Neurosurg Pediatr*. 2019;24(4):433-41.
68. Huang Y, Leung SA, Parker JJ, Ho AL, Wintermark M, Patel SH, *et al.* Anatomic and Thermometric Analysis of Cranial Nerve Palsy after

Laser Amygdalohippocampotomy for Mesial Temporal Lobe Epilepsy. Oper Neurosurg (Hagerstown). 2020;18(6):684-91.

69. Grewal SS, Zimmerman RS, Worrell G, Brinkmann BH, Tatum WO, Crepeau AZ, et al. Laser ablation for mesial temporal epilepsy: a multi-site, single institutional series. J Neurosurg. 2019;130(6):2055-62.
70. Grewal SS, Gupta V, Vibhute P, et al. Mammillary body changes and seizure outcome after laser interstitial thermal therapy of the mesial temporal lobe. Epilepsy Research. 2018;141:19-22.
71. Jermakowicz WJ, Kanner AM, Sur S, Bermudez C, D'Haese PF, Kolcun JPG, et al. Laser thermal ablation for mesiotemporal epilepsy: Analysis of ablation volumes and trajectories. Epilepsia. 2017;58(5):801-10.
72. Cajigas I, Kanner AM, Ribot R, Casabella AM, Mahavadi A, Jermakowicz W, et al. Magnetic Resonance-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy for Mesial Temporal Epilepsy: A Case Series Analysis of Outcomes and Complications at 2-Year Follow-Up. World Neurosurg. 2019;126:e1121-e1129.
73. Tovar-Spinoza Z, Ziechmann R, Zyck S. Single and staged laser interstitial thermal therapy ablation for cortical tubers causing refractory epilepsy in pediatric patients. Neurosurg Focus. 2018;45(3):E9.
74. Drane DL, Loring DW, Voets NL, Price M, Ojemann JG, Willie JT, et al. Better object recognition and naming outcome with MRI-guided stereotactic laser amygdalohippocampotomy for temporal lobe epilepsy. Epilepsia. 2015;56(1):101-13.
75. Greenway MRF, Lucas JA, Feyissa AM, Grewal S, Wharen RE, Tatum WO. Neuropsychological outcomes following stereotactic laser amygdalohippocampectomy. Epilepsy Behav. 2017;75:50-5.
76. Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. Epilepsia. 1975;16(1):1-66.
77. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2010;51(6):1069-77.
78. Xue F, Chen T, Sun H. Postoperative Outcomes of Magnetic Resonance Imaging (MRI)-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT) in the Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Meta-Analysis. Med Sci Monit. 2018;24:9292-99.
79. Du VX, Gandhi SV, Rekate HL, Mehta AD. Laser interstitial thermal therapy: A first line treatment for seizures due to hypothalamic hamartoma? Epilepsia. 2017;58 Suppl 2:77-84.

80. Tao JX, Wu S, Lacy M, Rose S, Issa NP, Yang CW, *et al.* Stereotactic EEG-guided laser interstitial thermal therapy for mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(5):542-48.
81. Gross RE, Stern MA, Willie JT, Fasano RE, Saindane AM, Soares BP, *et al.* Stereotactic laser amygdalohippocampotomy for mesial temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 2018;83(3):575-87.
82. Grewal SS, Alvi MA, Lu VM, Wahood W, Worrell GA, Tatum W, *et al.* Magnetic Resonance-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy Versus Stereotactic Radiosurgery for Medically Intractable Temporal Lobe Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Seizure Outcomes and Complications. *World Neurosurg.* 2019;122:e32-e47.
83. Perry MS, Donahue DJ, Malik SI, Keator CG, Hernandez A, Reddy RK, *et al.* Magnetic resonance imaging-guided laser interstitial thermal therapy as treatment for intractable insular epilepsy in children. *J Neurosurg Pediatr.* 2017;20(6):575-82.
84. Waseem H, Vivas AC, Vale FL. MRI-guided laser interstitial thermal therapy for treatment of medically refractory non-lesional mesial temporal lobe epilepsy: Outcomes, complications, and current limitations: A review. *J Clin Neurosci.* 2017;38:1-7.
85. Dredla B, Lucas JA, Wharen RE, Tatum WO. Neurocognitive outcome following stereotactic laser ablation in two patients with MRI-/PET+ mTLE. *Epilepsy and Behavior.* 2016;56:44-7.
86. Moniz-Cook E, Vernooij-Dassen M, Woods R, Verhey F, Chattat R, De Vugt M, *et al.* A European consensus on outcome measures for psychosocial intervention research in dementia care. *Aging Ment Health.* 2008;12(1):14-29.
87. Ahluwalia M, Barnett GH, Deng D, Tatter SB, Laxton AW, Mohammadi AM, *et al.* Laser ablation after stereotactic radiosurgery: a multicenter prospective study in patients with metastatic brain tumors and radiation necrosis. *J Neurosurg.* 2018;130(3):804-11.
88. Alexander H, Cobourn K, Fayed I, Depositario-Cabacar D, Keating RF, Gaillard WD, *et al.* Magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy for the treatment of non-lesional insular epilepsy in pediatric patients: thermal dynamic and volumetric factors influencing seizure outcomes. *Childs Nerv Syst.* 2019;35(3):453-61.
89. Erratum to “A Primer on Magnetic Resonance-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy for Medically Refractory Epilepsy” by Lee EJ, *et al.* (*J Korean Neurosurg Soc* 62 : 353-60, 2019). *J Korean Neurosurg Soc.* 2019;62(4):492. Erratum for: *J Korean Neurosurg Soc.* 2019;62(3):353-60.

90. Erratum: Letter: Laser Ablation of Abnormal Neurological Tissue using Robotic Neuroblate System (LAANTERN): Procedural Safety and Hospitalization. *Neurosurgery*. 2019;85(6):861.
91. Atsina KB, Sharan AD, Wu C, Evans JJ, Sperling MR, Skidmore CT, Gorniak RJ. JOURNAL CLUB: Longitudinal Qualitative Characterization of MRI Features After Laser Interstitial Thermal Therapy in Drug-Resistant Epilepsy. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208(1):48-56.
92. Attiah MA, Paulo DL, Danish SF, Stein SC, Mani R. Anterior temporal lobectomy compared with laser thermal hippocampectomy for mesial temporal epilepsy: A threshold analysis study. *Epilepsy Res*. 2015;115:1-7.
93. Ball T, Sharma M, White AC, Neimat JS. Anterior Corpus Callosotomy Using Laser Interstitial Thermal Therapy for Refractory Epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2018;96(6):406-11.
94. Barber SM, Tomycz L, George T, Clarke DF, Lee M. Delayed Intraparenchymal and Intraventricular Hemorrhage Requiring Surgical Evacuation after MRI-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy for Lesional Epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2017;95(2):73-8.
95. Bezchlibnyk YB, Willie JT, Gross RE. A neurosurgeon's view: Laser interstitial thermal therapy of mesial temporal lobe structures. *Epilepsy Res*. 2018;142:135-9.
96. Blount JP. Commentary: Open Resection versus Laser Interstitial Thermal Therapy for the Treatment of Pediatric Insular Epilepsy. *Neurosurgery*. 2019;85(4):E737-E738.
97. Boerwinkle VL, Foldes ST, Torrisi SJ, Temkit H, Gaillard WD, Kerrigan JF, *et al*. Subcentimeter epilepsy surgery targets by resting state functional magnetic resonance imaging can improve outcomes in hypothalamic hamartoma. *Epilepsia*. 2018;59(12):2284-95.
98. Buttrick S, Komotar RJ. Introduction for Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT) in Neurosurgery Supplement. *Neurosurgery*. 2016;79 Suppl 1:S1-2.
99. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Laser Interstitial Thermal Therapy for Epilepsy and/or Brain Tumours: A Review of Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): CADTH; 2015 [citado 30 ene 2020]. URL: <https://www.cadth.ca/laser-interstitial-thermal-therapy-intracranial-lesions-and-epilepsy-review-clinical-effectiveness>

100. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2018 HORIZON SCAN ROUNDUP. A Compilation of New and Emerging Health Technologies From Around the World [Internet] Ottawa (ON): CADTH; 2019 [citado 30 ene 2020]. URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/hs-eh/ER007_2018_HS%20Round%20Up.pdf
101. Curry DJ, Gowda A, McNichols RJ, Wilfong AA. MR-guided stereotactic laser ablation of epileptogenic foci in children. *Epilepsy Behav.* 2012;24(4):408-14.
102. Curry DJ, Raskin J, Ali I, Wilfong AA. MR-guided laser ablation for the treatment of hypothalamic hamartomas. *Epilepsy Res.* 2018;142:131-4.
103. Dadey DY, Kamath AA, Smyth MD, Chicoine MR, Leuthardt EC, Kim AH. Utilizing personalized stereotactic frames for laser interstitial thermal ablation of posterior fossa and mesiotemporal brain lesions: a single-institution series. *Neurosurg Focus.* 2016;41(4):E4.
104. De Benedictis A, Trezza A, Carai A, Genovese E, Procaccini E, Messina R, Randi F, Cossu S, Esposito G, Palma P, Amante P, Rizzi M, Marras CE. Robot-assisted procedures in pediatric neurosurgery. *Neurosurg Focus.* 2017;42(5):E7.
105. Donos C, Breier J, Friedman E, Rollo P, Johnson J, Moss L, Thompson S, Thomas M, Hope O, Slater J, Tandon N. Laser ablation for mesial temporal lobe epilepsy: Surgical and cognitive outcomes with and without mesial temporal sclerosis. *Epilepsia.* 2018;59(7):1421-32.
106. Drane DL. MRI-Guided stereotactic laser ablation for epilepsy surgery: Promising preliminary results for cognitive outcome. *Epilepsy Res.* 2018;142:170-5.
107. Fayed I, Sacino MF, Gaillard WD, Keating RF, Oluigbo CO. MR-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy for Medically Refractory Lesional Epilepsy in Pediatric Patients: Experience and Outcomes. *Pediatr Neurosurg.* 2018;53(5):322-9.
108. Gross RE, Willie JT. Response to Journal Club: Real-time Magnetic Resonance-Guided Stereotactic Laser Amygdalohippocampotomy for Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Neurosurgery.* 2015;77(3):E502-4.
109. Hawasli AH, Bagade S, Shimony JS, Miller-Thomas M, Leuthardt EC. Magnetic resonance imaging-guided focused laser interstitial thermal therapy for intracranial lesions: single-institution series. *Neurosurgery.* 2013;73(6):1007-17.
110. Ho AL, Sussman ES, Pendharkar AV, Le S, Mantovani A, Keebaugh AC, *et al.* Improved operative efficiency using a real-time MRI-guided

- stereotactic platform for laser amygdalohippocampotomy. *J Neurosurg.* 2018;128(4):1165-72.
111. Ibrahim GM, Weil AG, Sedighim S, Schoen NB, Mikhail M, Sharma P, *et al.* Presurgical hyperconnectivity of the ablation volume is associated with seizure-freedom after magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy. *Seizure.* 2018;61:89-93.
 112. Ivan ME, Diaz RJ, Berger MH, Basil GW, Osiason DA, Plate T, *et al.* Magnetic Resonance-Guided Laser Ablation for the Treatment of Recurrent Dural-Based Lesions: A Series of Five Cases. *World Neurosurg.* 2017;98:162-70.
 113. Kamath AA, Friedman DD, Hacker CD, Smyth MD, Limbrick DD Jr, Kim AH, *et al.* MRI-Guided Interstitial Laser Ablation for Intracranial Lesions: A Large Single-Institution Experience of 133 Cases. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2017;95(6):417-28.
 114. Leggett LE, Coward S, Weaver C, Sevick LK, Zhang D, Mackean G, *et al.* Laser interstitial thermal therapy for treating intracranial lesions and epilepsy: a health technology assessment and policy analysis. Calgary: HTA Unit, University of Calgary; 2016.
 115. Lehner KR, Yeagle EM, Argyelan M, Klimaj Z, Du V, Megevand P, *et al.* Validation of corpus callosotomy after laser interstitial thermal therapy: A multimodal approach. *J Neurosurg.* 2019;131(4):1095-105.
 116. Meng Y, Suppiah S, Mansouri A. Journal Club: Real-Time Magnetic Resonance-Guided Stereotactic Laser Amygdalohippocampotomy for Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Neurosurgery.* 2015 Aug;77(2):307-9.
 117. Mohammadi AM, Hawasli AH, Rodriguez A, Schroeder JL, Laxton AW, Elson P, *et al.* The role of laser interstitial thermal therapy in enhancing progression-free survival of difficult-to-access high-grade gliomas: a multicenter study. *Cancer Med.* 2014;3(4):971-9.
 118. Morris SA, Rollo M, Rollo P, Johnson J, Grant GA, Friedman E, *et al.* Prolonged Blood-Brain Barrier Disruption Following Laser Interstitial Ablation in Epilepsy: A Case Series with a Case Report of Postablation Optic Neuritis. *World Neurosurg.* 2017;104:467-75.
 119. Munier SM, Hargreaves EL, Patel NV, Danish SF. Effects of variable power on tissue ablation dynamics during magnetic resonance-guided laser-induced thermal therapy with the Visualase system. *Int J Hyperthermia.* 2018;34(6):764-72.
 120. Nagae LM, Honce JM, Nyberg E, Ojemann S, Abosch A, Drees CN. Imaging of Laser Therapy in Epilepsy. *J Neuroimaging.* 2017;27(3):292-99.

121. Parker WE, Weidman EK, Chazen JL, Niogi SN, Uribe-Cardenas R, Kaplitt MG, *et al.* Magnetic resonance-guided focused ultrasound for ablation of mesial temporal epilepsy circuits: modeling and theoretical feasibility of a novel noninvasive approach. *J Neurosurg.* 2019;1-8.
122. Patel NV, Frenchu K, Danish SF. Does the Thermal Damage Estimate Correlate With the Magnetic Resonance Imaging Predicted Ablation Size After Laser Interstitial Thermal Therapy? *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2018;15(2):179-83.
123. Prince E, Hakimian S, Ko AL, Ojemann JG, Kim MS, Miller JW. Laser Interstitial Thermal Therapy for Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(9):63.
124. Pruitt R, Gamble A, Black K, Schulder M, Mehta AD. Complication avoidance in laser interstitial thermal therapy: lessons learned. *J Neurosurg.* 2017;126(4):1238-45.
125. Régis J, Hayashi M, Eupierre LP, Villeneuve N, Bartolomei F, Brue T, *et al.* Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas. *Acta Neurochir Suppl.* 2004;91:33-50.
126. Ross L, Naduvil AM, Bulacio JC, Najm IM, Gonzalez-Martinez JA. Stereoelectroencephalography-Guided Laser Ablations in Patients With Neocortical Pharmacoresistant Focal Epilepsy: Concept and Operative Technique. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2018;15(6):656-63.
127. Shimamoto S, Wu C, Sperling MR. Laser interstitial thermal therapy in drug-resistant epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(2):237-45.
128. Singh H, Essayed WI, Deb S, Hoffman C, Schwartz TH. Minimally Invasive Robotic Laser Corpus Callosotomy: A Proof of Concept. *Cureus.* 2017;9(2):e1021.
129. Stellon MA, Cobourn K, Whitehead MT, Elling N, McClintock W, Oluigbo CO. "Laser and the Tuber": thermal dynamic and volumetric factors influencing seizure outcomes in pediatric subjects with tuberous sclerosis undergoing stereoelectroencephalography-directed laser ablation of tubers. *Childs Nerv Syst.* 2019;35(8):1333-40.
130. Tatum WO, Thottempudi N, Gupta V, Feyissa AM, Grewal SS, Wharen RE, *et al.* De novo temporal intermittent rhythmic delta activity after laser interstitial thermal therapy for mesial temporal lobe epilepsy predicts poor seizure outcome. *Clin Neurophysiol.* 2019;130(1):122-27.
131. Viswanath S, Toth R, Rusu M, Sperling D, Lepor H, Futterer J, *et al.* Quantitative Evaluation of Treatment Related Changes on Multi-Parametric MRI after Laser Interstitial Thermal Therapy of Prostate Cancer. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng.* 2013;8671:86711F.

132. Voets NL, Alvarez I, Qiu D, Leatherday C, Willie JT, Sotiropoulos S, *et al.* Mechanisms and Risk Factors Contributing to Visual Field Deficits following Stereotactic Laser Amygdalohippocampotomy. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2019;97(4):255-65.
133. Widjaja E, Papastavros T, Sander B, Snead C, Pechlivanoglou P. Early economic evaluation of MRI-guided laser interstitial thermal therapy (MRgLITT) and epilepsy surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS One.* 2019;14(11):e0224571.
134. Wilfong AA, Curry DJ. Hypothalamic hamartomas: optimal approach to clinical evaluation and diagnosis. *Epilepsia.* 2013;54 Suppl 9:109-14.
135. Williams D, Loshak H. Laser Interstitial Thermal Therapy for Epilepsy and/or Brain Tumours: A Review of Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): CADTH; 2019 [citado 17 ene 2019] URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545597/pdf/Bookshelf_NBK545597.pdf
136. Wright JM, Staudt MD, Alonso A, Miller JP, Sloan AE. A novel use of the NeuroBlate SideFire probe for minimally invasive disconnection of a hypothalamic hamartoma in a child with gelastic seizures. *J Neurosurg Pediatr.* 2018;21(3):302-7.
137. Wu C, Jermakowicz WJ, Chakravorti S, Cajigas I, Sharan AD, Jagid JR, *et al.* Effects of surgical targeting in laser interstitial thermal therapy for mesial temporal lobe epilepsy: A multicenter study of 234 patients. *Epilepsia.* 2019;60(6):1171-83.
138. Xu DS, Chen T, Hlubek RJ, Bristol RE, Smith KA, Ponce FA, *et al.* Magnetic Resonance Imaging-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy for the Treatment of Hypothalamic Hamartomas: A Retrospective Review. *Neurosurgery.* 2018;83(6):1183-92.
139. Yin D, Thompson JA, Drees C, Ojemann SG, Nagae L, Pelak VS, *et al.* Optic Radiation Tractography and Visual Field Deficits in Laser Interstitial Thermal Therapy for Amygdalohippocampotomy in Patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2017;95(2):107-13.

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda utilizadas

A. Medline

Interface: OVID

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to December 12, 2019>

Fecha de búsqueda: 12 diciembre de 2019

- 1 exp Epilepsy/
- 2 exp Seizures/
- 3 (epilep\$ or seizure\$ or convuls\$ or aura or auras).tw.
- 4 (((tempor* or tube*) adj4 sclerosis).tw.
- 5 (“comitial disease” or “falling sickness” or “neuronal ceroid lipofuscinosis” or mTLE or TLE).tw.
- 6 (((focal* or generali* or gelast* or dacryst* or hippocamp* or (drug-resist* or “drug resist*”)) adj4 (seizure* or convuls*)).tw.
- 7 Periventricular Nodular Heterotopia/
- 8 Hypothalamic Neoplasms/
- 9 (hypothal* adj4 hamartom*).tw.
- 10 “Malformations of Cortical Development”/
- 11 (corti* adj4 dysplas*).tw.
- 12 Periventricular Nodular Heterotopia/
- 13 (Periventric* adj4 heterotop*).tw.
- 14 (solitar* adj4 lesion*).tw.
- 15 (TLE or MTLE or HH or FCD or TSC or PVH).tw.
- 16 1 or 2 or 3 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15
- 17 laser therapy/
- 18 ((non ablative or ablat* or thermoablat* or thermo-ablat* or scalpel? or photoablat* or photo-ablat* or surger* or surg* or therap* or vaporization or interstitial or inter-stitial or thermal or therm* or induc*) adj3 laser).ti,ab.

- 19 (“thermo-therap*” or thermotherap*).ti,ab.
- 20 hyperthermia, induced/
- 21 (hypertherm\$ or thermotherapy or (therapy adj3 fever)).tw.
- 22 Lasers/ and Hot Temperature/
- 23 LITT.tw.
- 24 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23
- 25 Magnetic Resonance Imaging/
- 26 (magnet* adj4 (resonan* or (transfer* adj4 contrast*)) adj4 (imag* or tomograph*)).tw.
- 27 (MRI or MRIs or FMRI or NMR).tw.
- 28 (proton* adj4 spin* tomograph*).tw.
- 29 ((spin* or shift*) adj4 (echo* or chemic*) adj4 imag*).tw.
- 30 zeugmatograph*.tw.
- 31 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30
- 32 16 and 24 and 31
- 33 (‘Magnetic Resonance Guided Laser Interstitial Thermal Therapy’ or ‘MR?g?LITT’ or MRg-LITT).ti,ab.
- 34 ((stereotact* or stereotax*) adj4 laser*).tw.
- 35 (laser* adj4 (thermocoag* or thermo-coag*)).tw.
- 36 SLAH.tw.
- 37 Visualise.tw.
- 38 33 or 34 or 35 or 36 or 37
- 39 16 and 38
- 40 32 or 39
- 41 NeuroBlate.tw.
- 42 40 or 41
- 43 (letter or “case report*” or “historical article*” or (commentor editorial or in vitro or news)).pt.
- 44 42 not 43
- 45 animals/ not (animals/ and humans/)
- 46 44 not 45

B. EMBASE

Interface: EMBASE.COM

Fecha de Búsqueda: 16 de Diciembre de 2019

- 1 epilepsy'/exp
- 2 seizure'/exp
- 3 epilep\$:ti,ab OR seizure\$:ti,ab OR convuls\$:ti,ab OR aura:ti,ab OR auras:ti,ab
- 4 ((tempor* OR tube*) NEAR/4 sclerosis):ti,ab
- 5 comitial disease':ti,ab OR 'falling sickness':ti,ab OR 'neuronal ceroid lipofuscinosis':ti,ab OR mtle:ti,ab OR tle:ti,ab
- 6 focal*:ti,ab OR generali*:ti,ab OR gelast*:ti,ab OR dacryst*:ti,ab OR hippocamp*:ti,ab OR (((drug resist* OR 'drug resist*') NEAR/4 (seizure* OR convuls*)):ti,ab)
- 7 periventricular heterotopia'/de
- 8 hypothalamus tumor'/de
- 9 (hypothal* NEAR/4 hamartom*):ti,ab
- 10 cortical dysplasia'/exp
- 11 periventricular heterotopia'/de
- 12 (periventric* NEAR/4 heterotop*):ti,ab
- 13 (solitar* NEAR/4 lesion*):ti,ab
- 14 tle:ti,ab OR mtle:ti,ab OR hh:ti,ab OR fcd:ti,ab OR tsc:ti,ab OR pvh:ti,ab
- 15 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
- 16 low level laser therapy'/exp
- 17 (('non ablative' OR ablat* OR thermoablat* OR 'thermo ablat*' OR scalpel? OR photoablat* OR 'photo ablat*' OR surger* OR surg* OR therap* OR vaporization OR interstitial OR 'inter stitial' OR thermal OR therm* OR induc*) NEAR/3 laser):ti,ab
- 18 'thermo-therap*':ti,ab OR thermotherap*:ti,ab
- 19 'thermotherapy'/de
- 20 hypertherm\$:ti,ab OR thermotherapy:ti,ab OR ((therapy NEAR/3 fever):ti,ab)
- 21 'laser'/de AND 'high temperature'/de
- 22 litt:ti,ab

23 #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
 24 nuclear magnetic resonance imaging'/de
 25 magnet*:ti,ab AND (resonan*:ti,ab OR (transfer*:ti,ab AND
 contrast*:ti,ab)) AND (imag*:ti,ab OR tomograph*:ti,ab)
 26 mri:ti,ab OR mris:ti,ab OR fmri:ti,ab OR nmr:ti,ab
 27 (proton* NEAR/4 'spin* tomograph*'):ti,ab
 28 ((spin* OR shift*) NEAR/4 (echo* OR chemic*) NEAR/4 imag*):ti,ab
 29 zeugmatograph*:ti,ab
 30 #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29
 31 #15 AND #23 AND #30
 32 'magnetic resonance guided laser interstitial thermal therapy':ti,ab OR
 'mr?g?litt':ti,ab OR 'mrg litt':ti,ab
 33 ((stereotact* OR stereotax*) NEAR/4 laser*):ti,ab
 34 (laser* NEAR/4 (thermocoag* OR 'thermo coag*')):ti,ab
 35 slah:ti,ab
 36 visualise:ti,ab
 37 #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36
 38 #31 AND #37
 39 neuroblate:ti,ab
 40 #38 OR #39
 41 conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'note'/it OR 'short
 survey'/it OR 'abstract report'/exp OR 'abstract report' OR 'letter'/exp
 OR 'letter'
 42 #40 NOT #41
 43 #42 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND
 [humans]/lim

C. Cochrane

Interface: Cochrane Library

Fecha de Búsqueda: 16 de diciembre de 2019

1 [mh Epilepsy]
 2 [mh Seizures]
 3 (epilep* or seizure* or convuls* or aura or auras):ti,ab
 4 ((tempor* or tube*) NEAR/4 sclerosis):ti,ab

- 5 (“comitial disease” or “falling sickness” or “neuronal ceroid lipofuscinosis” or mTLE or TLE):ti,ab
- 6 ((focal* or generali* or gelast* or dacryst* or hippocamp* or (drug-resist* or “drug resist*”)) NEAR/4 (seizure* or convuls*)):ti,ab
- 7 [mh “Periventricular Nodular Heterotopia”]
- 8 [mh “Hypothalamic Neoplasms”]
- 9 (hypothal* NEAR/4 hamartom*):ti,ab
- 10 [mh “Malformations of Cortical Development”]
- 11 (corti* NEAR/4 dysplas*):ti,ab
- 12 [mh “Periventricular Nodular Heterotopia”]
- 13 (Periventric* NEAR/4 heterotop*):ti,ab
- 14 (solitar* NEAR/4 lesion*):ti,ab
- 15 (TLE or MTLE or HH or FCD or TSC or PVH):ti,ab
- 16 #1 or #2 or #3 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15
- 17 [mh “laser therapy”]
- 18 ((non ablative or ablat* or thermoablat* or thermo-ablat* or scalpel? or photoablat* or photo-ablat* or surger* or surg* or therap* or vaporization or interstitial or inter-stitial or thermal or therm* or induc*) NEAR/3 laser):ti,ab
- 19 (“thermo-therap*” or thermotherap*):ti,ab
- 20 [mh “hyperthermia, induced”]
- 21 (hypertherm* or thermotherapy or (therapy NEAR/3 fever)):ti,ab
- 22 [mh Lasers] AND [mh “Hot Temperature”]
- 23 LITT:ti,ab
- 24 #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23
- 25 [mh “Magnetic Resonance Imaging”]
- 26 (magnet* NEAR/4 (resonan* or (transfer* NEAR/4 contrast*)) NEAR/4 (imag* or tomograph*)):ti,ab
- 27 (MRI or MRIs or FMRI or NMR):ti,ab
- 28 (proton* NEAR/4 spin* tomograph*):ti,ab
- 29 ((spin* or shift*) NEAR/4 (echo* or chemic*) NEAR/4 imag*):ti,ab
- 30 zeugmatograph*:ti,ab
- 31 #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30
- 32 #16 and #24 and #31

- 33 ('Magnetic Resonance Guided Laser Interstitial Thermal Therapy' or
'MR?g?LITT' or MRg-LITT):ti,ab
- 34 ((stereotact* or stereotax*) NEAR/4 laser*):ti,ab
- 35 (laser* NEAR/4 (thermocoag* or thermo-coag*)):ti,ab
- 36 SLAH:ti,ab
- 37 Visualise:ti,ab
- 38 #33 or #34 or #35 or #36 or #37
- 39 #16 and #38
- 40 #32 or #39
- 41 NeuroBlate:ti,ab
- 42 #40 or #41

Anexo 2. Tabla resumen de hallazgos GRADE

Seguridad: complicaciones y eventos adversos

Certainty assessment							N: de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
N: de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	MRgITT for refractory epilepsy: Safety (non-randomised intervention studies)	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Complications per patient												
12	estudios observacionales	serio ^a	serio ^b	serio ^c	serio ^d	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado ^e	-/64	-	-	-	⊕○○○ MUY BAJA	

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Ocho de los 12 estudios incluidos en el análisis fueron considerados como de alto riesgo de sesgo en al menos dos dominios MINORS
- b. Heterogeneidad detectada en los análisis del 62%
- c. La heterogeneidad clínica fue elevada entre los estudios incluidos en el análisis en cuanto a características de la población incluida (como por ejemplo la edad, diagnóstico etiológico de la epilepsia o tratamientos concomitantes) y en cuanto a las características de la intervención (como por ejemplo, la técnica empleada, estrategia empleada para preservar la seguridad, trayectoria, etc)
- d. Los tamaños muestrales de los estudios incluidos fueron muy heterogéneos y en su mayoría muy escasos (<30 pacientes)
- e. Sospecha de sesgo de publicación por asimetría en el funnel plot para este análisis

Efectividad: control de las crisis (Engel 1,2 y 3)

Certainty assessment							Nº de pacientes	Efecto		Certainty	Importancia	
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	MRgITT for refractory epilepsy: Effectiveness (non-randomised intervention studies)	placebo	Relativo (95% CI)			Absoluto (95% CI)
Proportion with a good outcome of surgery - > 1 year seizure-free (Engel 1)												
12	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado gradiente de dosis-respuesta	-/78	-	-	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Proportion with outcomes improvement - Engel 2												
12	estudios observacionales	serio ^d	no es serio	serio ^b	serio ^c	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado ^e	-/0	-	-	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Proportion with outcomes improvement - Engel 3												
12	estudios observacionales	serio ^d	no es serio	serio ^c	serio ^c	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado ^e	-/0	-	-	-	⊕○○○ MUY BAJA	

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Nueve de los 12 estudios incluidos se evaluaron como de alto riesgo de sesgo en al menos dos dominios MINORS
- b. La heterogeneidad clínica fue elevada entre los estudios incluidos en el análisis en cuanto a características de la población incluida (como por ejemplo la edad, diagnóstico etiológico de la epilepsia o tratamientos concomitantes) y en cuanto a las características de la intervención (como por ejemplo, la técnica empleada, estrategia empleada para preservar la seguridad, trayectoria, etc)
- c. Los tamaños muestrales de los estudios incluidos fueron muy heterogéneos y en su mayoría muy escasos (<30 pacientes)
- d. Ocho de los 12 estudios incluidos se evaluaron como de alto riesgo de sesgo en al menos dos dominios MINORS
- e. Fuerte sospecha de sesgo de publicación por asimetría detectada en el funnel plot para este análisis

Anexo 3. Estudios excluidos

Autor año	Motivo de exclusión
Ahluwalia 2019 ⁸⁷	No cumple criterios de población
Alexander 2019 ⁸⁸	No cumple criterios de intervención
Anonymous 2019 ⁸⁹	No cumple criterios de diseño de estudio
Anonymous 2019 ⁹⁰	No cumple criterios de población
Atsina 2017 ⁹¹	No cumple criterios de variables de resultado
Attiah 2015 ⁹²	No cumple criterios de variables de resultado
Ball 2018 ⁹³	No cumple criterios de diseño de estudio
Barber 2017 ⁹⁴	No cumple criterios de diseño de estudio
Bezchlibnyk 2018 ⁹⁵	No cumple criterios de diseño de estudio
Blount 2019 ⁹⁶	No cumple criterios de intervención
Boerwinkle 2018 ⁹⁷	No cumple criterios de población
Buttrick 2016 ⁹⁸	No cumple criterios de diseño de estudio
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2015 ⁹⁹	No cumple criterios de población
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) , rapid response 2015 ⁹⁹	No cumple criterios de población
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2018 ¹⁰⁰	No cumple criterios de diseño de estudio
Curry 2012 ¹⁰¹	No cumple criterios de variables de resultado
Curry 2018 ¹⁰²	No cumple criterios de población
Dadey 2016 ¹⁰³	No cumple criterios de población
DeBenedictis 2017 ¹⁰⁴	No cumple criterios de población
Diaz 2016 ³⁸	No cumple criterios de diseño de estudio
Donos 2018 ¹⁰⁵	No cumple criterios de población
Drane 2018 ¹⁰⁶	No cumple criterios de diseño de estudio
Dredla 2016 ⁸⁵	No cumple criterios de diseño de estudio
Du 2017 ⁷⁹	No cumple criterios de población
Fayed 2018 ¹⁰⁷	No cumple criterios relacionados con el contexto del estudio (período de seguimiento)
Ginalis 2019 ⁹⁰	No cumple criterios de población
Grewal 2019 ⁸²	No cumple criterios de población
Gross 2018 ⁸¹	No cumple criterios de población

Autor año	Motivo de exclusión
Gross 2015 ¹⁰⁸	No cumple criterios de diseño de estudio
Hawasli 2013 ¹⁰⁹	No cumple criterios de población
Ho 2018 ¹¹⁰	No cumple criterios de población
Hoppe 2017 ³⁷	No cumple criterios de diseño de estudio
Ibrahim 2018 ¹¹¹	No cumple criterios de población
Ivan 2017 ¹¹²	No cumple criterios de población
Kamath 2017 ¹¹³	No cumple criterios de población
Lagman 2017 ³²	No cumple criterios de población
Legget 2016 ¹¹⁴	No cumple criterios de población
Lehner 2019 ¹¹⁵	No cumple criterios de población
Meng 2015 ¹¹⁶	No cumple criterios de diseño de estudio
Mesha GayBrown 2017 ⁴¹	No cumple criterios de diseño de estudio
Mohammadi 2014 ¹¹⁷	No cumple criterios de población
Morris 2017 ¹¹⁸	No cumple criterios relacionados con el contexto del estudio
Munier 2018 ¹¹⁹	No cumple criterios de población
Nagae 2017 ¹²⁰	No cumple criterios de variables de resultado
Parker 2019 ¹²¹	No cumple criterios de población
Patel 2018 ¹²²	No cumple criterios de población
Patel 2016 ³⁹	No cumple criterios de población
Perry 2017 ⁸³	No cumple criterios de población
Prince 2017 ¹²³	No cumple criterios de diseño de estudio
Pruitt 2017 ¹²⁴	No cumple criterios de intervención
Regis 2004 ¹²⁵	No cumple criterios de población
Rennert 2019 ⁹⁰	No cumple criterios de población
Ross 2018 ¹²⁶	No cumple criterios de intervención
Shimamoto 2019 ¹²⁷	No cumple criterios de diseño de estudio
Singh 2017 ¹²⁸	No cumple criterios de población
Stellon 2019 ¹²⁹	No cumple criterios de población
Tatum 2019 ¹³⁰	No cumple criterios de variables de resultado
Tao 2018 ⁸⁰	No cumple criterios de intervención
Tiwari 2013 ¹³¹	No cumple criterios relacionados con el contexto del estudio
Voets 2019 ¹³²	No cumple criterios de población

Autor año	Motivo de exclusión
Waseem 2017 ⁸⁴	No cumple criterios de diseño de estudio
Widjaja 2019 ¹³³	No cumple criterios de diseño de estudio
Wilfong 2013 ¹³⁴	No cumple criterios de intervención
Williams 2019 ¹³⁵	No cumple criterios relacionados con el contexto del estudio
Williams 2019 (2) ¹³⁵	No cumple criterios de población
Wright 2018 ¹³⁶	No cumple criterios de diseño de estudio
Wu 2019 ¹³⁷	No cumple criterios de población
Xu 2018 ¹³⁸	No cumple criterios de población
Xue 2018 ⁷⁸	No cumple criterios relacionados con el contexto del estudio
Yin 2017 ¹³⁹	No cumple criterios relacionados con el contexto del estudio

Anexo 4. Estudios en marcha

Nombre de prueba o título	Stereotactic Laser Ablation for Temporal Lobe Epilepsy ⁵⁷	Feasibility Study on LITT for Medical Refractory Epilepsy ⁵⁶	Assessing the effectiveness of magnetic resonance guided laser interstitial thermal therapy among patients with medically intractable epilepsy: a systematic review and meta-analysis ⁵⁵
Código	NCT02844465	NCT02820740	CRD42019126365
Características generales	El estudio está diseñado para evaluar la seguridad y eficacia del sistema de ablación con láser guiado por resonancia magnética Visualase para la epilepsia temporal mesial (ELTM).	Multicéntrico, abierto, estudio prospectivo diseñado para caracterizar el desempeño de la ablación con láser intersticial cerebro terapia térmica (Litt) utilizando el sistema NeuroBlate Monteris para el tratamiento de fármaco-refractario medial epilepsia del lóbulo temporal en sujetos que son candidatos para la cirugía Litt.	La ablación láser es una intervención revolucionaria para el tratamiento de la epilepsia que puede ofrecer la ausencia de crisis en un número significativo de pacientes.
Medidas de resultado	Medidas de resultado primarias: La incidencia de eventos adversos clasificación [Marco de tiempo: 12 meses] la ausencia de crisis, que se define como la clasificación de Engel resultado postoperatorio Clase I [Marco de tiempo: 12 meses]	Medidas de resultado primarias: Los eventos adversos [Marco de tiempo: 2 años] Caracterizar los eventos adversos experimentados en el lóbulo temporal medial de sujetos sometidos a la epilepsia Litt utilizando el Sistema NeuroBlate. Los eventos adversos serán recogidos sobre la base de los informes de asunto y tema de examen / prueba. Los cambios en el funcionamiento neuropsicológico [Marco de tiempo: 1 año] Caracterizar los cambios de funcionamiento neuropsicológico con experiencia en medial del lóbulo temporal, epilepsia sujetos sometidos a Litt utilizando el Sistema NeuroBlate. Se informará estadística descriptiva (a través de las herramientas de evaluación neuropsicológica) para la puntuación medida al inicio del estudio y cada visita de seguimiento.	Resultado principal (es) Tasa de ausencia de crisis (%) será el resultado primario de interés. Resultado (s) adicional Las tasas de eventos adversos (sangrado, infección, accidente cerebrovascular), funciones neuropsicológicas (memoria, el habla), las tasas de reintervención.

Nombre de prueba o título	Stereotactic Laser Ablation for Temporal Lobe Epilepsy ⁵⁷	Feasibility Study on LITT for Medical Refractory Epilepsy ⁵⁶	Assessing the effectiveness of magnetic resonance guided laser interstitial thermal therapy among patients with medically intractable epilepsy: a systematic review and meta-analysis ⁵⁵
Código	NCT02844465	NCT02820740	CRD42019126365
Medidas de resultado	Medidas de resultado secundarias: la ausencia de crisis en comparación con los controles históricos [Marco de tiempo: 12 meses] la ausencia de crisis, incluyendo temas tratados de nuevo con Visualase [Marco de tiempo: 12 meses] Cambio en Boston Naming resultados de los exámenes [Marco de tiempo: línea de base y 12 meses] Cambio en el Rey Auditivo Verbal resultados de los exámenes de aprendizaje [Marco de tiempo: línea de base y 12 meses] Cambio en el Form-36 (SF-36) puntuaciones de las encuestas de salud a corto [Marco de tiempo: línea de base y 12 meses] puntuaciones de cambio en la calidad de vida en la epilepsia (QOLIE-31) [Marco de tiempo: línea de base y 12 meses]	Medidas de resultado secundarias: Los cambios en la frecuencia de las crisis [Marco de tiempo: 2 años] Caracterizar los cambios en la frecuencia de las crisis experimentada en medial del lóbulo temporal, epilepsia sujetos sometidos a Litt utilizando el Sistema NeuroBlate mediante la utilización de diario del paciente para evaluar los sucesos convulsivos. Clasificación de los resultados quirúrgicos [Marco de tiempo: 2 años] Caracterizar el resultado quirúrgico Engel y clasificación de la ILAE en medial del lóbulo temporal sujetos sometidos a la epilepsia Litt utilizando el Sistema NeuroBlate. Clasificaciones serán determinados por el investigador. Los cambios en la calidad de vida [Marco de tiempo: 2 años] Caracterizar los cambios en la calidad de vida en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal médicos sometidos a Litt utilizando el Sistema NeuroBlate. La calidad de vida se midió utilizando el cuestionario QOLIE-31.	Resultado principal (es) Tasa de ausencia de crisis (%) será el resultado primario de interés. Resultado (s) adicional Las tasas de eventos adversos (sangrado, infección, accidente cerebrovascular), funciones neuropsicológicas (memoria, el habla), las tasas de reintervención

Nombre de prueba o título	Stereotactic Laser Ablation for Temporal Lobe Epilepsy ⁵⁷	Feasibility Study on LITT for Medical Refractory Epilepsy ⁵⁶	Assessing the effectiveness of magnetic resonance guided laser interstitial thermal therapy among patients with medically intractable epilepsy: a systematic review and meta-analysis ⁵⁵
Código	NCT02844465	NCT02820740	CRD42019126365
Criterios de selección	Criterios de inclusión: Mesial historia de epilepsia del lóbulo temporal resistente a los medicamentos (ELTM) Si el sujeto tiene un estimulador del nervio vago (VNS), debe haber fallado en alcanzar la ausencia de crisis sostenida con el VNS implantado durante al menos 6 meses En medicamentos estables antiepilépticos (FAE) (y / o ajuste de VNS estable, si es aplicable) y compatibles con el uso de medicamentos Un promedio de al menos 1 crisis parciales o secundariamente generalizadas compleja compatible con ELTM por mes síntomas de los ataques y / o auras compatibles con ELTM Vídeo EEG muestra evidencia de crisis de un lóbulo temporal consistente con ELTM RM tiene evidencia consistente con mesial del lóbulo temporal esclerosis Dispuesto y capaz de permanecer en AEDs estables (y la configuración VNS estable, si es aplicable) durante 12 meses después del procedimiento Visualase Dispuesto y capaz de cumplir con los requisitos del protocolo Capaz de completar las evaluaciones del estudio en idioma Inglés o Español Criterio de exclusión:	Criterios de inclusión pertinentes se enumeran a continuación El diagnóstico de la unilateral medial epilepsia del lóbulo temporal (ELTM) confirmado clínicamente y con (1) de grabación cuero cabelludo ictal y pruebas MRI de mesial temporal esclerosis o (2) intracraneal ictal inicio consistente con origen hipocampo Promedios 1 o crisis parciales complejas o crisis generalizadas secundarias compatibles con ELTM por mes En los medicamentos antiepilépticos estables Cumple con los criterios para una resección del lóbulo temporal medial y es un candidato para Litt 18 años o más en el momento del consentimiento	Los pacientes que sufren de epilepsia intratable

Nombre de prueba o título	Stereotactic Laser Ablation for Temporal Lobe Epilepsy ⁵⁷	Feasibility Study on LITT for Medical Refractory Epilepsy ⁵⁶	Assessing the effectiveness of magnetic resonance guided laser interstitial thermal therapy among patients with medically intractable epilepsy: a systematic review and meta-analysis ⁵⁵
Código	NCT02844465	NCT02820740	CRD42019126365
Criterios de selección	Quiere o no puede firmar el formulario de consentimiento informado del estudio Embarazada o tiene intención de quedarse embarazada durante el curso del estudio Actualmente implantado con un dispositivo que contraindique la RM lesiones y / o tumores cerebrales progresivos no asociados con el estado de la enfermedad epiléptica Historia de la cirugía intracraneal anterior para el tratamiento de las crisis epilépticas Persistente extratemporal o predominante contralateral focal interictal picos o ralentizar, o generalizada en el EEG interictal picos Crisis con o contralateral extratemporal ictal aparición en el EEG Aura y / o comportamiento ictal sugieren un enfoque extratemporal RM evidencia de lesiones epileptógenas, extra-temporales, patología dual en el lóbulo temporal, o contralateral del hipocampo resonancia magnética aumenta la señal y / o la pérdida de la arquitectura Si la prueba adicional se ha realizado, los resultados son discordantes con el foco del ataque previsto para la ablación El incumplimiento de los requisitos de AED CI <70	Criterios de exclusión pertinentes se enumeran a continuación diagnóstico previo de crisis psicógenas no epilépticas / diagnóstico previo de crisis generalizadas primarias CI inferior a 70 El sujeto tiene un dispositivo MRI-incompatible implantado electrónico o cualquier prótesis metálica o implante para que el cerebro está contraindicado MRI	Los pacientes que sufren de epilepsia intratable

Nombre de prueba o título	Stereotactic Laser Ablation for Temporal Lobe Epilepsy⁵⁷	Feasibility Study on LITT for Medical Refractory Epilepsy⁵⁶	Assessing the effectiveness of magnetic resonance guided laser interstitial thermal therapy among patients with medically intractable epilepsy: a systematic review and meta-analysis⁵⁵
Código	NCT02844465	NCT02820740	CRD42019126365
Criterios de selección	La demencia u otra enfermedad neurológica progresiva enfermedad psiquiátrica inestable importante, las crisis no epilépticas psicógenas, o una enfermedad médica que pudiera contraindicar el procedimiento Visualase o afectar las evaluaciones neuropsicológicas La participación en otras investigaciones que pueden interferir potencialmente con la pizarra de punto final (s) La alergia al gadolinio		Los pacientes que sufren de epilepsia intratable
Intervención/es	Procedimiento de ablación láser guiado por MRI Visualase Todos los sujetos se someterán guiada por RM ablación con láser de la amígdala y el Sistema Visualase. Otros nombres: Sistema Visualase procedimiento Visualase láser terapia térmica intersticial Ablación con láser estereotáctica	El tratamiento Litt NeuroBlate Este es un estudio único brazo. Todos los sujetos de estudio elegibles serán sometidos a Litt Sistema NeuroBlate.	Resonancia magnética guiada por láser terapia térmica intersticial; Comparadores: controles históricos con el tratamiento médico solo e intervención / o quirúrgico
Fecha de registro	Diciembre, 2016	21 de de abril de, 2017	22 de de febrero, 2019
Fecha prevista de finalización	Mayo, 2022	Junio, 2019 (datos no disponibles)	Octubre, 2019 (datos no disponibles)
Financiación	MedtronicNeuro	Monteris Medical	Ninguna
Datos de contacto	Guy Alvarez, PhDrs. slatestudy@medtronic.com	Dennis Spencer, MD	Yale Niravkumar Barot, dniravbarot@gmail.com University"

LITT: Laser interstitial thermal therapy; MRI: Magnetic Resonance Imaging; AED: antiepileptic drug; EEG. Electroencefalograma; ELTM: epilepsia temporal mesial.

