



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 040-DETS-IETSI-2023 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL EQUIPO DE MONITOREO NEUROFISIOLÓGICO Y MAPEO INTRAOPERATORIO EN PACIENTES SOMETIDOS A NEUROCIRUGÍA FUNCIONAL DEL CEREBRO O NEUROCIRUGÍA DE LESIONES EN ÁREAS ELOCUENTES

SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE DISPOSITIVOS MÉDICOS Y EQUIPOS
BIOMÉDICOS – SDEDMyEB

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN -
IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Setiembre, 2023



EQUIPO REDACTOR

1. Juan Alberto Santillana Callirgos – director, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - EsSalud.
2. Estela Yajaira Malaver Meza - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Victor Manuel Espada Yuffra - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Laura Veronica Larrea Mantilla - ex equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y Equipos Biomédicos. IETSI - EsSalud.
5. Victor Andrés Velásquez Rimachi - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y Equipos Biomédicos. IETSI - EsSalud.
6. Diego Eduardo Azañedo Vilchez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y Equipos Biomédicos. IETSI - EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología sanitaria en evaluación.



FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.



CITACIÓN

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – EsSalud. Eficacia y seguridad del equipo de monitoreo neurofisiológico y mapeo intraoperatorio en pacientes sometidos a neurocirugía funcional del cerebro o neurocirugía de lesiones en áreas elocuentes. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 040-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú. 2023.

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CNS	<i>Congress of Neurological Surgeons</i>
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
DNP	Déficit neurológico postoperatorio
EANO	<i>European Association of Neuro-Oncology</i>
ECA	Ensayos clínicos aleatorizados
EMG	Electromiografía
EMNIO	Equipo de monitoreo neurofisiológico y mapeo intraoperatorio
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GPC	Guía de práctica clínica
HNERM	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Salud e Investigación
LILACS	Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud
MA	Metaanálisis
PEA	Potenciales evocados auditivos
PEM	Potenciales evocados motores
PESS	Potenciales evocados somatosensoriales
PEV	Potenciales evocados visuales
PICO	Población, intervención, comparador, <i>outcome</i> o desenlace
RS	Revisión sistemática



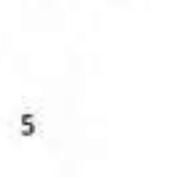
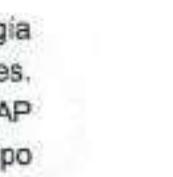
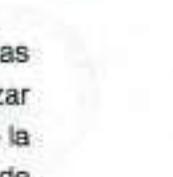
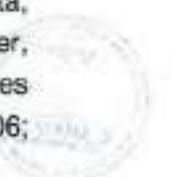
CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	10
	A. ANTECEDENTES	10
	B. ASPECTOS GENERALES	11
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	14
III.	METODOLOGÍA	21
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	21
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	21
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	22
IV.	RESULTADOS	23
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	24
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	29
	i. Guías de práctica clínica	29
	ii. Revisiones sistemáticas	38
	iii. Estudios observacionales	45
V.	DISCUSIÓN	49
VI.	CONCLUSIONES	55
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
IX.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	66



I. RESUMEN EJECUTIVO

- En algunos trastornos neurológicos centrales existe un desequilibrio funcional que se traduce en una sintomatología muy incapacitante y que no responde a tratamiento médico. Entre estas afecciones, que, por lo general, no presentan una anomalía anatómica visible, se encuentran la epilepsia refractaria, los trastornos del movimiento, el dolor crónico, entre otros. Su tratamiento consiste en cirugías orientadas a recuperar la función perdida y mejorar la calidad de vida. A este tipo de intervenciones se les conoce como neurocirugía funcional del cerebro (Zrinzo 2012; Dube 2017).
- Por otro lado, existen otro tipo de lesiones cerebrales, que requieren de intervención quirúrgica, a las que se les puede considerar complejas por su localización anatómica. Algunas de estas lesiones (tumORAles o vasculares) se encuentran muy próximas a las áreas cerebrales que controlan el habla, la vista, el lenguaje o el movimiento (Carrabba et al. 2007; De Benedictis, Moritz-Gasser, and Duffau 2010). Otros tipos de lesiones son dependientes de nervios craneales o tienen carácter infiltrativo, por lo que no poseen bordes claros (Seol et al. 2006; Carlson et al. 2012).
- Así, la neurocirugía funcional del cerebro y la neurocirugía de lesiones complejas localizadas en las áreas elocuentes del cerebro tienen como objetivo alcanzar un balance entre la escisión de las zonas comprometidas y la preservación de la integridad funcional, evitando lesionar las estructuras cerebrales críticas (de Quintana-Schmidt et al. 2018). Para localizar estas estructuras, se requiere de técnicas quirúrgicas y tecnologías sanitarias especializadas.
- En la actualidad, EsSalud cuenta con tecnologías para realizar neurocirugía funcional del cerebro y neurocirugía de lesiones complejas en áreas elocuentes. Entre ellas se encuentra el microscopio quirúrgico de neurocirugía (SAP 40110094), el equipo electroencefalógrafo portátil (SAP 40090094) y el equipo electromiógrafo y potenciales evocados (SAP 40090025). Asimismo, se cuenta con equipos de craneotomía y otros equipos biomédicos, mobiliario, instrumental e infraestructura necesarios para realizar los procedimientos de interés.
- Con todo esto, los médicos especialistas del Departamento de Neurocirugía del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) han solicitado al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) la inclusión del equipo de monitoreo neurofisiológico y mapeo intraoperatorio (EMNIO) sustentando la necesidad de contar con una tecnología adicional que permita realizar la estimulación cortical y subcortical, así como evaluar las funciones neurológicas motora, sensitiva y del lenguaje durante la cirugía.



- Brevemente, el monitoreo neurofisiológico intraoperatorio se utiliza para trazar un mapa anatómico de la función cerebral y observar al detalle el funcionamiento neurológico para advertir potenciales anomalías (Ghatol and Widrich 2022a; Liem 2022). Para ello se utiliza un equipo biomédico, el EMNIO, que permite el despliegue de diferentes técnicas entre las que destacan: potenciales evocados somatosensoriales (PESS), visuales (PEV), auditivos (PEA) y motores (PEM), y electrocorticografía para mapeo cortical y subcortical.



- De este modo, para dar respuesta a la solicitud realizada por el HNERM se ha realizado una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) que analiza y valora la eficacia y seguridad del monitoreo neurofisiológico y mapeo intraoperatorio del cerebro en comparación con las técnicas neuroquirúrgicas convencionales disponibles en EsSalud. Esta evaluación tiene como objetivo estimar el balance riesgo-beneficio en términos de desenlaces de salud de relevancia para los pacientes sometidos a neurocirugía funcional del cerebro o neurocirugía en áreas elocuentes. Estos desenlaces fueron: mortalidad por cualquier causa, estancia hospitalaria, readmisión hospitalaria, mejoría clínica de la condición neurológica de base, hemorragia intraparenquimal, secuelas neurológicas, cualquier evento adverso que ocurra durante el seguimiento y calidad de vida.



Luego de realizar una búsqueda bibliográfica y selección sistemática de la evidencia, se encontraron tres guías de práctica clínica (GPC), dos revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y un estudio observacional comparativo que respondieron a la pregunta PICO. El cuerpo de evidencia incluido en esta ETS estuvo circunscrito a cirugías de *schwannoma* vestibular, glioma de bajo grado y aneurisma no roto. No se encontraron estudios ni GPC relacionadas al uso del EMNIO en neurocirugía funcional del cerebro.



Las tres GPC recomiendan el uso del EMNIO para cirugías de *schwannoma* vestibular y glioma de bajo grado (Goldbrunner et al. 2020; Vivas et al. 2018; Aghi et al. 2015). Sin embargo, estas recomendaciones son débiles, es decir, tienen alta probabilidad de cambiar con futura evidencia porque se sustentan en estudios observacionales retrospectivos de muy bajo nivel metodológico que además tienen resultados discordantes entre sí.

- Algunos de los estudios que sustentaron las guías no encontraron una diferencia significativa entre usar y no usar monitoreo neurofisiológico para preservar la audición (Piccirillo et al. 2008). Otros muestran una mayor preservación de la función facial usando el monitoreo, pero advierten sobre su escaso valor predictivo para detectar daños en el nervio facial en el período posoperatorio (Nakao et al. 2002). Cuando se trata de sobrevida global, el único estudio que evaluó este desenlace reporta que, a un seguimiento de cinco años, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con gliomas de bajo

grado intervenidos con EMNIO y aquellos intervenidos sin esta tecnología (Chang et al. 2011).

- En cuanto al perfil de eficacia, para las cirugías de clipado de aneurisma no roto, un metaanálisis reportó significativamente menores *odds* de déficits neurológicos tempranos asociados al uso de EMNIO. Estas diferencias desaparecieron cuando se evaluó la prevalencia de déficits neurológicos permanentes (Nasi et al. 2020). Por otro lado, un estudio observacional comparativo, publicado en una fecha posterior, reportó que no se observaron diferencias significativas en la incidencia de déficits neurológicos postoperatorios. Cuando se evaluó el desenlace de déficits neurológicos prolongados se observó una modesta menor incidencia en el grupo que recibió el monitoreo neurofisiológico del cerebro (Park et al. 2021).
- Para la eficacia en cirugías de glioma supratentorial, un metaanálisis realizado en pacientes con tumores en zonas elocuentes y no elocuentes (De Witt Hamer et al. 2012) observó una significativa mayor incidencia de déficits neurológicos tempranos y severos en el grupo intervenido con el EMNIO en comparación con el grupo sin el monitoreo. Cuando se evaluó la prevalencia de déficits neurológicos tardíos, se observó que esta fue significativamente menor en el grupo intervenido con EMNIO. En este mismo metaanálisis, se reportó que la resección total del tumor fue significativamente más frecuente en el grupo de pacientes intervenido con EMNIO; sin embargo, no se realizó un análisis por subgrupo para evaluar de manera exploratoria si es que esta diferencia persistía en los pacientes con tumores en zonas elocuentes. Esto es de relevancia, ya que evidencia previa muestra que el factor más importante para lograr amplios márgenes de resección es, en sí, la localización tumoral (Talos et al. 2006; Chang et al. 2011).
- De este modo se observa que los resultados de eficacia son inconsistentes. En algunas cirugías el EMNIO se asoció a menor ocurrencia de déficits neurológicos postoperatorios (Nasi et al. 2020), mientras que en otras se observó que se asociaba a una significativa mayor ocurrencia (De Witt Hamer et al. 2012). Cuando se trata de déficits neurológicos tardíos o permanentes, la evidencia muestra, en algunos casos, que no hubo diferencias significativas entre usar y no usar EMNIO en las cirugías (Nasi et al. 2020). En otros casos, se reporta una significativa menor ocurrencia en los pacientes que fueron intervenidos con EMNIO (Park et al. 2021; De Witt Hamer et al. 2012). Además, en cirugías de pacientes con tumores cerebrales, el uso de EMNIO no ha mostrado un beneficio clínico adicional en términos de supervivencia global en comparación con no usarlo (Chang et al. 2011).

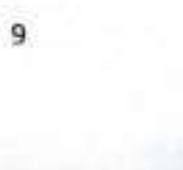


- Las inconsistencias observadas en los resultados de eficacia del EMNIO podrían atribuirse a la gran diversidad de las técnicas neurofisiológicas utilizadas, los criterios para definir anomalía en los parámetros electrofisiológicos, la interpretación de estos por el equipo quirúrgico y las acciones desplegadas por los cirujanos ante las señales de alerta del equipo. De hecho, este último factor puede llegar a ser muy variable. En un estudio de diversas neurocirugías, los cirujanos respondieron a las alertas "verdaderamente positivas" de anomalía solo en el 50 % de los casos y se reportó que esta tecnología fue útil para prevenir un déficit neurológico postoperatorio en el 5.2 % de los casos monitorizados (Wiedemayer et al. 2002).
- A la fecha, no se cuenta con evidencia científica que aborde de manera comparativa la eficacia del EMNIO en la neurocirugía funcional del cerebro, en comparación con las técnicas convencionales sin monitoreo. También se advierte que ningún estudio incluido en este documento evaluó desenlaces clínicamente relevantes como estancia hospitalaria, readmisión ni calidad de vida.
- Por otro lado, tampoco se cuenta con estudios comparativos que hayan evaluado el perfil de seguridad de esta tecnología frente a las técnicas convencionales. Esto llama la atención ya que se cuenta con evidencia preliminar, de corte descriptivo, que reporta algunos eventos adversos asociados al uso de EMNIO: convulsiones, hemorragias, quemaduras, interferencia con otros dispositivos médicos, entre otras (David B. MacDonald 2002; Ulkatan et al. 2017; Szelényi, Joksimovic, and Seifert 2007; Zrinzo et al. 2012).
- Este vacío de evidencia comparativa de seguridad impide estimar el balance riesgo beneficio de la tecnología. Esta limitación, es particularmente relevante para los procedimientos de neurocirugía funcional del cerebro, cuyo principal objetivo es otorgar calidad de vida a pacientes con trastornos neurológicos incapacitantes, pero que rara vez son mortales (Dube 2017). En estos pacientes, una mayor discapacidad neurológica relacionada a eventos adversos asociados al uso del EMNIO, sería un escenario contrario a los objetivos de la neurocirugía funcional del cerebro (Zrinzo et al. 2012).
- La evidencia disponible a la fecha no ha mostrado consistentemente que EMNIO confiera beneficios adicionales clínicamente relevantes para los pacientes sometidos a cirugías en zonas elocuentes, en comparación con tecnologías convencionales sin monitoreo. Por otra parte, no se ha encontrado evidencia de corte comparativo que haya evaluado desenlaces de relevancia para los pacientes sometidos a neurocirugía funcional del cerebro. Por lo tanto, su perfil de eficacia es incierto. Además, ya que no se ha evaluado su perfil de seguridad, existe una preocupación razonable sobre el uso de esta tecnología, ya que se desconoce qué efectos adversos puede tener y si estos ocurren en mayor o



menor medida en comparación con las cirugías realizadas con técnicas convencionales.

- Así, existe incertidumbre acerca del balance riesgo beneficio del EMNIO y, en estas circunstancias, el costo oportunidad no es evaluable. Por ello, el IETSI no aprueba el uso del equipo de monitoreo neurofisiológico y mapeo intraoperatorio en pacientes sometidos a neurocirugía funcional del cerebro o neurocirugía de lesiones en áreas elocuentes.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente documento de evaluación de tecnología sanitaria (ETS) expone el análisis de la eficacia y seguridad del equipo de monitoreo neurofisiológico intraoperatorio (EMNIO) en pacientes sometidos a neurocirugía funcional del cerebro o neurocirugía de lesiones en áreas elocuentes.



Mediante la Nota N.º 1547-GRPR-2021, el Servicio de Neurocirugía Funcional del Departamento de Neurocirugía del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), a través de la Gerencia de la Red Prestacional Rebagliati, solicita al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) la incorporación del EMNIO al petitorio de equipos biomédicos de EsSalud. El documento menciona que este equipo biomédico permitiría evaluar las funciones neurológicas motoras, sensitivas y del lenguaje, así como la actividad eléctrica cerebral, durante la neurocirugía funcional o durante la cirugía que involucra zonas altamente elocuentes del cerebro.



Luego de revisar a detalle el expediente de la solicitud, se sostuvo una reunión de trabajo entre el equipo de la Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y Equipos Biomédicos (SDEDMyEBM) y los médicos especialistas del departamento de neurocirugía del HNERM, Alicia Becerra Zegarra y Francisco Zambrano Reyna. En ella, los especialistas sustentaron la necesidad de contar con el EMNIO y remarcaron que la principal indicación es la de definir con precisión las áreas cerebrales a reseca o manipular para disminuir el riesgo de lesiones neurológicas postoperatorias. Además, detallaron que, actualmente, los procedimientos quirúrgicos de interés se realizan con técnicas convencionales haciendo uso de un microscopio para neurocirugía sin monitorización neurofisiológica.



De este modo, y con la finalidad de responder a la solicitud del HNERM, la SDEDMyEBM del IETSI ha realizado la evaluación comparativa de la eficacia y seguridad del EMNIO frente a las técnicas quirúrgicas convencionales sin monitorización neurofisiológica actualmente disponibles en EsSalud. Esta evaluación se enmarca en el manejo de los pacientes que requieren neurocirugía funcional del cerebro o neurocirugía por presentar lesiones en zonas elocuentes.

Con la finalidad de formular la pregunta de PICO que guía el desarrollo de esta ETS, se realizó una segunda reunión técnica. Participaron actores claves del IETSI y la neurocirujana Alicia Becerra Zegarra en representación del Servicio de Neurocirugía Funcional del HNERM. En la reunión, la especialista detalló el escenario clínico-quirúrgico de los procedimientos de neurocirugía funcional del cerebro y neurocirugía de lesiones en áreas elocuentes y reiteró la necesidad de delimitar con la mayor precisión posible las zonas a intervenir. La especialista también abordó la intención de uso y la utilidad que tendría el equipo biomédico solicitado para las cirugías

mencionadas. Asimismo, mencionó que se espera que el EMNIO permita márgenes de resección más amplios y a la vez disminuya la ocurrencia de complicaciones neurológicas postquirúrgicas.

De este modo, se delimitaron los componentes de la pregunta PICO. Se seleccionaron desenlaces de relevancia clínica para la población de interés y quedó formulada de la siguiente manera:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes con epilepsia, trastornos del movimiento, dolor crónico o lesiones en áreas elocuentes o dependientes de nervios craneales sometidos a tratamiento quirúrgico
I	Cirugía con equipo de monitoreo neurofisiológico y mapeo intraoperatorio (neuroestimulación) para delimitar funcionalmente la zona objetivo del cerebro
C	Cirugía con técnicas convencionales (sin monitoreo neurofisiológico, solo con microscopio)
O	<p>Eficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa • Estancia hospitalaria • Readmisión hospitalaria • Mejoría clínica de la condición neurológica en desenlaces relevantes para el paciente (disminución de crisis, de dolor, mejora de la capacidad cognitiva, entre otros) <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia intraparenquimal • Secuelas neurológicas • Cualquier evento adverso que ocurra en el seguimiento <p>Calidad de vida</p>

P=población, I=intervención, C=comparador, O= "outcome" o desenlace.

B. ASPECTOS GENERALES

Existen trastornos neurológicos en los que el paciente exhibe una falta de equilibrio funcional que se traduce en una sintomatología incapacitante que no responde a tratamiento médico. La neurocirugía funcional es la rama de la neurocirugía que tiene como objetivo recuperar la función perdida o restaurar la función alterada debido a estos trastornos, los cuales no necesariamente presentan una anomalía anatómica visible (Dube 2017).

Así, la neurocirugía funcional del cerebro consiste en identificar e intervenir precisamente las estructuras anatómicas presuntamente involucradas para modular la función neurológica a fin de mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes

(Raslan and Viswanathan 2019). Algunas condiciones que pueden requerir de este tipo de intervención son: epilepsia refractaria; trastornos del movimiento, como la enfermedad de Parkinson; dolor crónico, entre otros (Zrinzo 2012; Raslan and Viswanathan 2019).

Por otro lado, existen lesiones cerebrales, como ciertos tipos de tumores o lesiones, que se localizan en zonas muy próximas a las zonas que controlan el habla, la vista, el lenguaje, el movimiento y otras funciones importantes. A estas regiones cerebrales se les conoce como áreas elocuentes (de Quintana-Schmidt et al. 2018). Por ejemplo, algunos tumores pueden extenderse por todo el cerebro sin exhibir bordes claros, como algunas clases de glioma (Carrabba et al. 2007; Chang et al. 2011; Senft et al. 2012). Otros tumores, como el *schwannoma* vestibular, son dependientes de nervios craneales, y su extirpación quirúrgica supondría un riesgo de pérdida importante de funcionalidad (por ejemplo, audición y equilibrio) (Seol et al. 2006; Carlson et al. 2012).

En estas circunstancias, los neurocirujanos deben minimizar al máximo cualquier posibilidad de daño o lesión a las áreas altamente funcionales o elocuentes del cerebro durante la cirugía. Para este tipo de actuaciones quirúrgicas, que necesita de una delimitación muy precisa de las áreas a intervenir, se requiere de metodologías especializadas; ya que resulta difícil localizar con exactitud estas estructuras antes de la cirugía (Zrinzo 2012).

Cuando se trata de cirugías como la extirpación de tumores infiltrantes, debe tenerse especial cuidado con los límites de la cirugía de resección. Si estos se extienden más allá de las estructuras críticas infiltradas, podría incrementarse el riesgo de déficits neurológicos (transitorios o permanentes) postoperatorios, lo que comprometería el estado de salud del paciente y su calidad de vida (De Witt Hamer et al. 2012; Chang et al. 2011). En las cirugías de epilepsia refractaria u otros trastornos del movimiento que no responden a tratamiento médico, también resulta necesario establecer con precisión anatómo-funcional la zona a intervenir. Aquí, el objetivo de la neurocirugía es disminuir o eliminar la tendencia a presentar crisis de forma recurrente, evitar el deterioro de funciones cerebrales y eliminar la posibilidad de una epileptogénesis o propagación secundaria (Dube 2017).

En consecuencia, una vez estimada la ubicación anatómica del área de interés, algunos autores proponen realizar la comprobación de su localización cerebral mediante el monitoreo neurofisiológico y mapeo intraoperatorio (Winkler et al. 2005; Zanello et al. 2021; Liem 2022). Con ello se podría delinear la topografía funcional del cerebro del paciente y, por lo tanto, conocer hasta qué punto se puede intervenir una lesión o extirpar un tumor con el objetivo de minimizar el riesgo de daño neurológico en zonas altamente elocuentes del cerebro (Liem 2022). Esta metodología consiste en mapear funcionalmente porciones específicas del cerebro y tiene tres aspectos fundamentales: el registro de la actividad eléctrica espontánea o generada durante actividades concretas del paciente, el registro de potenciales evocados tras un estímulo externo, y

la estimulación eléctrica para observar la función de las neuronas del área seleccionada y la reacción del paciente. Esto último se puede realizar aumentando o disminuyendo los síntomas incapacitantes que se desea tratar, o bien detectando respuestas no coherentes con el área en la que se cree estar (Ghatol and Widrich 2022b; Liem 2022; Zrinzo 2012).

De este modo, por medio de la observación de los efectos fisiológicos evocados, los neurocirujanos esperan poder definir precisamente la zona registrada y buscan minimizar complicaciones neurológicas que pudieran surgir debido a la manipulación quirúrgica (Dube 2017; Ghatol and Widrich 2022b). Además, los médicos especialistas solicitantes plantean que se podría extirpar más tumor, lesión o zona afectada (lo que se conoce como ampliar los márgenes de resección) si es que el neurocirujano tiene la confianza de que las funciones cerebrales críticas permanecerán seguras durante la cirugía.

Actualmente, EsSalud cuenta con tecnologías para realizar procedimientos de neurocirugía funcional del cerebro y neurocirugía de lesiones en áreas elocuentes. En primer lugar, se tiene el microscopio quirúrgico de neurocirugía (SAP 40110094) apto para uso en cirugía de lesiones cerebrales profundas, de base de cráneo, de nervios craneales y trabajos de neuro navegación¹. En segundo lugar, se dispone del equipo electroencefalógrafo portátil (SAP 40090094) y el equipo electromiógrafo y potenciales evocados (SAP 40090025). Asimismo, se cuenta con equipos de craneotomía y otros equipos biomédicos, mobiliario, instrumental e infraestructura necesarios para realizar los procedimientos de interés.

Con relación a ello, los médicos especialistas señalan que se necesita de tecnologías adicionales para mapear con precisión la topografía cerebral. Además, mencionaron que, a la fecha, EsSalud no cuenta con la tecnología estimulador eléctrico o neuro estimulador para realizar la estimulación cortical y subcortical durante la cirugía, procesos que consideran importantes para el mapeo cerebral.

Es en este contexto que los neurocirujanos del HNERM han solicitado al IETSI la inclusión del equipo de monitoreo neurofisiológico y mapeo intraoperatorio. De acuerdo con los documentos enviados, se trata de un equipo modular que permite *el estudio de las funciones nerviosas durante el acto quirúrgico. Tiene diferentes modalidades como electroencefalografía, potenciales evocados de varios tipos y estimulación cortical y subcortical intraoperatoria* (folios 96 de la solicitud).

A fin de dar respuesta a la solicitud, y en cumplimiento de la Directiva N° 01-IETSI-ESSALUD-2018, se ha elaborado el presente dictamen preliminar que presenta la evaluación de eficacia y seguridad del EMNIO en comparación con las técnicas neuroquirúrgicas convencionales realizadas con las tecnologías sanitarias disponibles

¹ Según especificaciones técnicas

en EsSalud en pacientes que requieran neurocirugía funcional del cerebro o neurocirugía de lesiones en áreas elocuentes.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

1. Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la tecnología solicitada puede dividirse en dos grandes categorías desde el punto de vista de su utilidad clínico-quirúrgica: técnicas de monitorización y técnicas de mapeo (de Quintana-Schmidt et al. 2018; Jameson, Janik, and Sloan 2007; Shils and Sloan 2015).

Las técnicas de monitorización permiten el registro de las respuestas neurofisiológicas de forma continua durante el acto quirúrgico, sin necesidad de la intervención del neurocirujano. Las técnicas de mapeo permiten la identificación, localización y evaluación funcional de una estructura nerviosa particular (Shils and Sloan 2015). A continuación, se describen las técnicas de relevancia para esta ETS:

Técnicas de monitorización

En primer lugar, se encuentran los potenciales evocados somatosensoriales (PESS), visuales (PEV), auditivos (PEA) y motores (PEM), que consisten en evaluar las respuestas a estímulos periféricos mediante su registro en la corteza cerebral. El análisis de los registros neurofisiológicos se basa, generalmente, en la cuantificación de uno o más de tres parámetros de la señal: amplitud, latencia² y morfología (Shils and Sloan 2015; Ghatol and Widrich 2022b). De acuerdo con la literatura científica, cuando se detecta una disminución o anomalía en cualquiera de estos parámetros, puede asumirse que existe un daño o lesión en las estructuras corticales o subcorticales correspondientes (de Quintana-Schmidt et al. 2018; Shils and Sloan 2015).

En segundo lugar, se tiene al electroencefalograma, mediante el cual se registra la actividad eléctrica cortical a través de electrodos transcraneales o colocados directamente en la corteza cerebral (Shils and Sloan 2015). Esta técnica permite detectar tempranamente potenciales lesiones corticales y registrar actividad epiléptica o epileptiforme (Jameson, Janik, and Sloan 2007; Ghatol and Widrich 2022b).

En cirugía de epilepsia, el electroencefalograma intraoperatorio hace posible conocer las características de la actividad espontánea (o tras estimulación eléctrica si se realiza mapeo) de un foco epileptógeno con la finalidad de precisar la localización y extensión del área a intervenir (Shils and Sloan 2015; de Quintana-Schmidt et al. 2018; Jameson, Janik, and Sloan 2007).

² Tiempo transcurrido desde la aplicación del estímulo hasta el inicio de la respuesta.

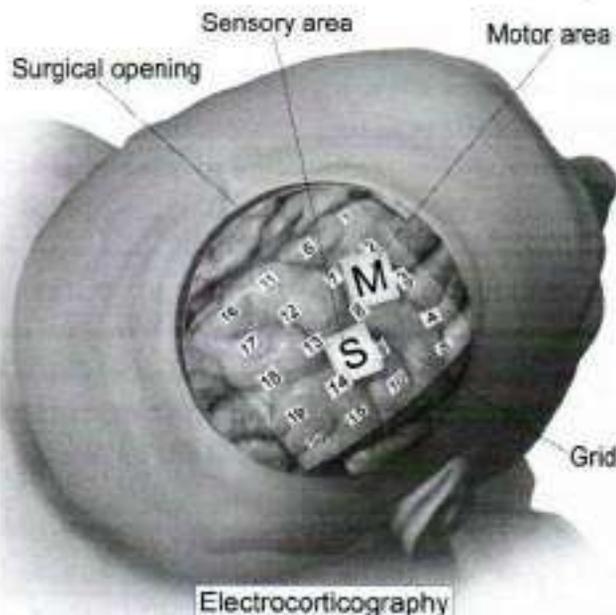
Técnicas de mapeo

Una vez expuesto el cerebro, el neurocirujano comienza a estimular diferentes zonas, aplicando pequeñas corrientes eléctricas al tejido que rodea la lesión o el área a intervenir (Ghatol and Widrich 2022b; de Quintana-Schmidt et al. 2018) (Figura 1). La estimulación eléctrica de las regiones motoras del cerebro hará que se contraigan determinados músculos, como los de la pierna o el brazo. La estimulación de las regiones sensoriales provocará una sensación de "hormigueo" en una parte concreta del cuerpo, como la cara o los pies. La estimulación de las regiones cerebrales del lenguaje provocará que el paciente cometa errores al hablar o deje de hacerlo (de Quintana-Schmidt et al. 2018).

El mapeo intraoperatorio se realiza algunas veces con el paciente despierto. Para ello, un neurofisiólogo puede hacerle preguntas sobre cómo se siente, además de pedirle que realice ciertas tareas como contar, leer o nombrar objetos en imágenes (De Benedictis, Moritz-Gasser, and Duffau 2010; Pereira et al. 2009; Sarubbo et al. 2011). El procedimiento de mapeo intraoperatorio continúa mientras se interviene la lesión, de modo que el neurocirujano advierte en todo momento qué regiones del cerebro debe evitar (Pereira et al. 2009).

De este modo, las técnicas de relevancia para la presente evaluación son el mapeo cortical y subcortical de áreas elocuentes. Estas son técnicas que consisten en la estimulación de un área elocuente cerebral cortical (motora, sensitiva o lenguaje) o a nivel subcortical para su correcta identificación y localización en paciente bajo anestesia general o sedación consciente (de Quintana-Schmidt et al. 2018).

Figura 1: Malla de estimulación cortical directa intraoperatoria.



Fuente: Blausen Medical (2014)

Por ejemplo, los PEM son respuestas registradas a nivel muscular tras estimulación directa sobre la corteza motora con una tira de electrodos colocada a nivel epidural o subdural. Estos permiten detectar lesiones directas o por isquemia de la corteza motora y vías subcorticales motoras en la cirugía supratentorial.

También se puede mencionar el mapeo de los núcleos motores del tronco cerebral en el IV ventrículo. Esta técnica permite la localización de los núcleos motores en el suelo del IV ventrículo en cirugías de tronco cerebral en las que este se encuentre expuesto (Shils and Sloan 2015; Jameson, Janik, and Sloan 2007).

Finalmente, se tiene la técnica de inversión de fase de los PESS, que permite la identificación del surco central de rolando, que separa córtex sensitivo y motor, mediante la estimulación de un nervio periférico y su registro mediante una tira de electrodos colocada a nivel cortical (Jameson, Janik, and Sloan 2007; de Quintana-Schmidt et al. 2018; Shils and Sloan 2015).

2. Equipo de monitoreo neurofisiológico y mapeo intraoperatorio

El EMNIO es un equipo biomédico modular que ofrece un sistema de evaluación de las funciones nerviosas durante la cirugía. Este equipo permite el despliegue de diferentes técnicas de evaluación, mencionadas en párrafos anteriores, entre las que destacan: PESS, PEV, PEA, PEM y electrocorticografía. Esta última abarca distintos tipos de estimulación cortical y subcortical.

Componentes, principio de operación y funcionamiento³

El EMNIO es un sistema de neuro monitorización intraoperatoria multimodal. Consiste en un *hardware* especializado, una computadora personal estándar que ejecuta un sistema operativo estándar y un *software* especializado del fabricante.

Se compone de un módulo base necesariamente, un módulo cortical y/o hasta cuatro módulos de extremidades, que se interconectan entre sí mediante cables de comunicación. El módulo base contiene al *software* especializado y es el encargado de brindar energía a los demás módulos o componentes del sistema, excepto a la computadora personal. El módulo cortical cuenta con un amplificador de 16 canales, un estimulador eléctrico transcraneal con nueve salidas con un rango de corriente de 50 a 1500 mA, un estimulador eléctrico de baja corriente que va de 0 a 20 mA, un estimulador auditivo y un estimulador visual.

En el módulo base se pueden conectar hasta cuatro módulos de extremidades, y cada uno de estos módulos cuenta con un amplificador de ocho canales, un estimulador

³ Información extraída de los *brochures* del Cascade IOMAX, que es el único equipo biomédico con registro sanitario en el Perú (DB5924E) que cumpliría con las características de la tecnología solicitada.

eléctrico con cinco salidas con un rango de corriente de 0 a 100 mA y un sensor de saturación de oxígeno que también detecta la frecuencia cardíaca del paciente. Así, el EMNIO funciona como cuadro de entrada de las señales bioeléctricas y como salida de estimulación eléctrica, visual y auditiva; con amplificadores de ocho hasta 80 canales y con diferentes estimuladores eléctricos con rangos de corriente de 0 a 20 mA, 0 a 100 mA y 50 a 1500 mA.

Las modalidades que el EMNIO registra, mide y muestra son: potenciales evocados (somatosensorial, auditivo de tronco cerebral y visual), potencial eléctrico motor transcraneal, electromiografía (EMG), EMG desencadenada, electroencefalograma, estudios de conducción nerviosa, tren de cuatro⁴, estimulación cortical, saturación de oxígeno y frecuencia cardíaca.

Además, el EMNIO requiere para su funcionamiento de los siguientes periféricos: cables de interconexión, computadora portátil e impresora. También requiere de insumos o consumibles, los cuales dependen del tipo de modalidad a registrar y medir. Algunos de ellos son los electrodos subdermales, sondas monopares descartables, sondas monopares estimuladoras, sondas en gancho descartables, electrodos de profundidad, electrodos subdurales y gorros para la colocación de electrodos subdermales.

3. Clasificación de riesgo e indicación de uso

El EMNIO "Cascade IOMAX Intraoperative Monitor" se encuentra aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, por sus siglas en inglés) para su comercialización en los Estados Unidos desde marzo del 2017 a través del proceso 510(k), con código K162199. Esta tecnología ha sido catalogada como un equipo médico con riesgo de clase II⁵ y tiene la siguiente indicación de uso⁶:

Dispositivo de electroneurodiagnóstico que adquiere, visualiza y almacena datos fisiológicos de los nervios periféricos sensoriales y motores, de los músculos y del sistema nervioso central, generados espontáneamente o provocados por estímulos bien definidos. Los datos adquiridos son necesarios para realizar potenciales evocados somatosensoriales, auditivos y visuales, electroencefalografía, electromiografía, potenciales evocados motores transcraneales, estimulación cortical directa, estudios de conducción nerviosa y análisis del tren de cuatro. El SpO₂ mide y muestra información

⁴ Técnica que consiste en administrar cuatro estímulos eléctricos supramáximos cada 0.5 segundos para evaluar la función neuromuscular, sobre todo en pacientes sometidos a anestesia general con bloqueadores neuromusculares.

⁵ La FDA clasifica los dispositivos médicos en 3 grupos. Clase I o "bajo riesgo de enfermedad o lesión", Clase II o "riesgo moderado" y Clase III o "aquellos dispositivos que sustentan la vida humana o son de importancia sustancial en prevenir el deterioro de la salud o presentan un riesgo potencial de enfermedad o lesión". <https://www.fda.gov/medical-devices/device-approvals-denials-and-clearances/pma-approvals#search>

⁶ Según la ficha 510(k), disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/K162199.pdf

sobre la saturación de oxígeno y la frecuencia cardíaca. El sistema también proporciona la estimulación nerviosa directa necesaria para procedimientos quirúrgicos específicos. En el Perú, el EMNIO se encuentra aprobado para comercialización por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) y cuenta con registro sanitario DB5924E, aprobado en setiembre del 2020 y vigente hasta setiembre del 2025. Este equipo médico es catalogado como clase III⁷ (de alto riesgo).

Tabla 2. Información del registro sanitario

Marca y modelo	Código	Representante	Fabricante	Origen	Vigencia
Cascade IOMAX	DB5924E	Droguería Grupo Neurofisiológico del Perú S.A.C.	CADWELL INDUSTRIES, INC	Estados Unidos	1 de setiembre del 2025

Fuente: DIGEMID

4. Reportes de seguridad

A la fecha, y desde su aprobación por la FDA en el 2017, no se ha encontrado registro de reportes de malfuncionamiento del EMNIO en la plataforma MAUDE de la FDA⁸. Tampoco se encontraron reportes de eventos adversos asociados al uso de este equipo que afectaran a pacientes.

Siendo que es de vital importancia conocer, de manera preliminar, los riesgos de seguridad que pudiesen asociarse al uso del EMNIO, se ha realizado una búsqueda bibliográfica dirigida a fin de recabar información de algunos reportes de seguridad registrados en la literatura:

- Mordeduras orales (lengua/labio): su incidencia se estima entre 0.13-0.69 % y se ocasionan por la contracción de los músculos maseteros durante la estimulación eléctrica (David B. MacDonald 2002).
- Crisis epilépticas: su incidencia estimada es del 5-20 %, siendo más frecuente tras un estímulo cortical directo (Ulkatan et al. 2017; Szelényi, Joksimovic, and Seifert 2007).
- Hemorragia: su incidencia es del 5,0 %, con hemorragia asintomática en el 1,9 % de los pacientes, hemorragia sintomática en el 2,1 % y hemorragia con resultado de déficit permanente en el 1,1 % (Zrinzo et al. 2012).

⁷ De acuerdo con el artículo 4 del "Reglamento que establece las reglas de clasificación y los principios esenciales de seguridad y desempeño de los dispositivos médicos", aprobado mediante Decreto Supremo N° 003-2020-SA.

⁸ Búsqueda realizada en <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm>

- Quemaduras: pueden producirse por una excesiva aplicación de corriente eléctrica durante la estimulación o por el uso del electrocauterio debido al acoplamiento capacitivo a los electrodos usados en la monitorización (David B. MacDonald 2002).
- Interacción con dispositivos médicos implantables electrónicos: como marcapasos, implantes cocleares, entre otros. Ello debido a que la corriente utilizada durante el mapeo puede alterar el sistema eléctrico de estos dispositivos (David B. MacDonald 2002).

5. Costos de la tecnología

El EMNIO con registro sanitario DIGEMID es fabricado por la empresa Cadwell Industries Inc. (Estados Unidos) y es comercializado en el Perú por la empresa Droguería Grupo Neurofisiológico del Perú S.A.C. De acuerdo con la información presentada en el expediente de la solicitud, el número de pacientes elegibles para neurocirugía funcional del cerebro o neurocirugía de lesiones en áreas elocuentes en el HNERM es de 120 casos anuales.

De esta manera, con la información de costos proporcionada por los médicos especialistas del HNERM y la información de la demanda quirúrgica en este hospital se obtuvieron los siguientes estimados:

Tabla 3. Estimación de costos de adquisición del EMNIO

Costo del equipo	Demanda anual existente	Capacidad de producción del equipo	Porcentaje de uso	Porcentaje de cobertura
200,000.00 soles	120 pacientes	100 pacientes	100 %	83 %

Fuente: NOTA N°1547-GRPR-2021

Adicionalmente, con la finalidad de conocer los costos actuales de la tecnología de interés, se contactó mediante correo electrónico institucional a la empresa Droguería Grupo Neurofisiológico del Perú S.A.C. quienes informaron que, a la fecha, el costo del EMNIO asciende a 530,886.72 soles, incluido IGV⁹.

El costo del EMNIO incluye el módulo base, módulo cortical (set de estimuladores eléctrico transcraneal, eléctrico de baja corriente, visual y auditivo) y módulo de extremidades (estimulador eléctrico y módulo de SpO2), cables de interconexión de módulos, ganchos y cadenas de montaje en riel, *softwares* especializados, computadora personal e impresora. Se debe precisar que cada módulo tiene un tiempo de vida útil de siete años, por lo que, transcurrido este periodo, necesita ser reemplazado (esto equivale

⁹ De acuerdo con lo declarado por la casa comercial el 18 de agosto del 2022.

a 840 tratamientos según la casuística enviada por el HNERM). Al respecto, la casa comercial no proporcionó información acerca de los costos de adquisición de ninguno de los tres módulos.

El costo de adquisición del EMNIO incluye un año de garantía, lo que comprende las actualizaciones del software durante ese periodo. Posteriormente, el costo por cada año de extensión de la garantía de los módulos es de 8,835 dólares americanos¹⁰ (32,662.99 soles, al tipo de cambio actual¹¹), y esto incluye el mantenimiento a los módulos base, cortical, de extremidades y estimulador eléctrico.

Por otro lado, la casa comercial brinda la opción de "Contrato de Servicio", que sustituye a cualquier garantía, la cual cubre todos los cargos de piezas y mano de obra *Cadwell* (fabricante), costo de componentes que pueden ser cambiados o reparados según evaluación de la empresa y actualizaciones del software; sin embargo, no cubre los gastos derivados por el mal uso del equipo. El costo de este contrato no ha sido especificado por la casa comercial.

En resumen, solo el costo de adquisición del EMNIO es de 530,886.72 soles y el costo de garantía anual de ciertos módulos a partir del segundo año es de 34,315.14 soles. Los costos anuales para mantener el equipo no se pueden precisar por la falta de información.

¹⁰ Según lo declarado por la casa comercial: un año de garantía para módulo base cuesta 2,560.00 dólares, un año de garantía para módulo cortical cuesta 2,875.00 dólares, un año de garantía para módulo de extremidades cuesta 2,400.00 dólares y un año de garantía para estimulador eléctrico (LCSwap Switch) cuesta 1000.00 dólares

¹¹ Con tasa referencial de cambio de 3.70 al 24 de agosto del 2023.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura científica a fin de identificar la mejor evidencia disponible en mayo del 2022, la cual fue complementada con una actualización en bases de datos hasta marzo del 2023 con el objetivo de identificar documentos sobre la eficacia y seguridad del EMNIO en pacientes sometidos a neurocirugía funcional del cerebro o neurocirugía de lesiones localizadas en áreas elocuentes. Así, con base en la pregunta PICO (Tabla 1), se formuló una estrategia de búsqueda especializada (Material Suplementario) para consultar las siguientes bases de datos: PubMed, Cochrane Library, Web of Science y LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud).

La búsqueda sistemática fue suplementada con una búsqueda manual en la lista de referencias bibliográficas de los estudios incluidos en esta ETS. Además, se realizó una búsqueda manual en el buscador de Google, a fin de poder identificar guías de práctica clínica (GPC) y ETS de relevancia que pudiesen haber sido omitidas por la estrategia de búsqueda o que no hayan sido publicadas en las bases de datos consideradas.

Asimismo, se realizó una búsqueda bibliográfica dentro de las bases de datos pertenecientes a grupos académicos o gubernamentales que realizan GPC y ETS. Estas bases de datos fueron las del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA). Además, se consultaron páginas web de sociedades especializadas en neurocirugía, como: American Association of Neurologic Surgeons (AANS), The American Clinical Neurophysiology Society, Congress of Neurologic Surgeons (CNS), American Society of Neurophysiological Monitoring y European Association of Neuro-Oncology (EANO).

Por último, se realizó una búsqueda de estudios clínicos en ejecución o aún no terminados en las plataformas *ClinicalTrials.gov* e *International Clinical Trial Registry Platform* (ICTRP)

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Como ya se ha mencionado antes, se diseñaron estrategias de búsqueda bibliográfica con términos relacionados a la población de interés y la intervención. Se emplearon términos *MeSH*¹², términos controlados y términos generales de lenguaje libre, junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases elegidas para la búsqueda. Las

¹² Acrónimo de Medical Subject Headings, que es el nombre del tesoro de terminología controlada para la literatura científica creado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés)

estrategias de búsqueda empleadas en las distintas bases de datos, así como los resultados obtenidos se encuentran detalladas en el Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD



La evidencia incluida en este documento de ETS se encuentra organizada de acuerdo con la pirámide de jerarquía de la evidencia de Haynes (Dicenso, Bayley, and Haynes 2009), de tal manera que la evidencia de mayor nivel metodológico es presentada en primer lugar. Por lo tanto, se ha priorizado incluir estudios en este orden: GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y ECA que hayan evaluado la pregunta PICO de interés. De no encontrarse, se consideró la inclusión de RS con MA de estudios observacionales con grupo control.



No se fijaron restricciones de tiempo, idioma, ni localización geográfica en la búsqueda realizada en las bases de datos consultadas. Se han excluido revisiones narrativas de la literatura, reportes o series de casos, cartas al editor, opiniones de expertos, editoriales, resúmenes presentados en congresos, protocolos de estudio e informes técnicos de casas comerciales. También se excluyeron los estudios observacionales que no contaron con grupo de comparación.

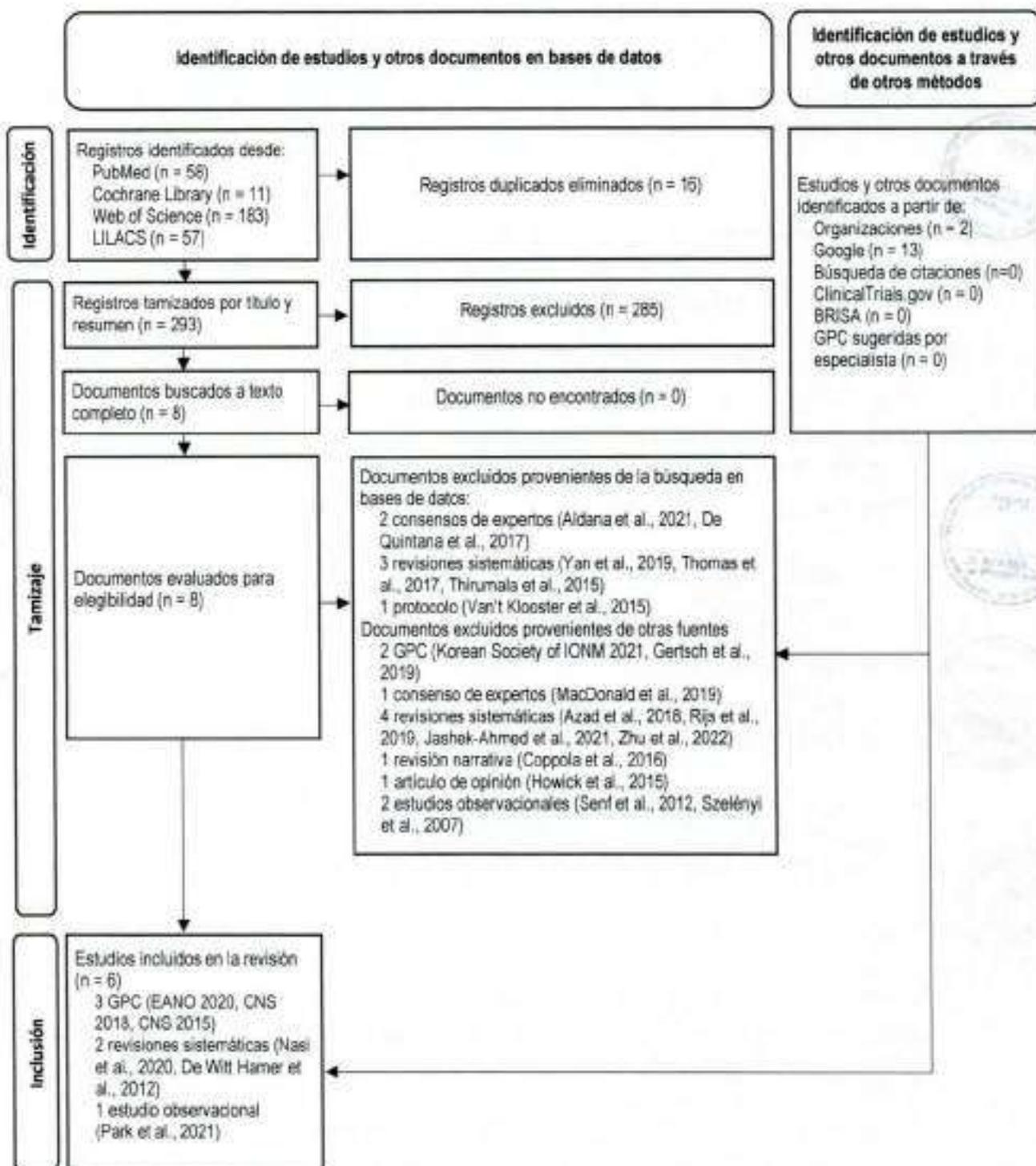


La selección de los estudios se realizó en dos fases. En la primera, haciendo uso del aplicativo web Rayyan (Ouzzani et al. 2016), dos evaluadores revisaron los títulos y resúmenes de manera ciega e independiente. Cuando hubo conflictos de selección, estos se resolvieron por consenso. En la segunda fase, un solo evaluador aplicó los criterios de elegibilidad delineados en la pregunta PICO (Tabla 1) empleando el texto completo de los estudios preseleccionados. Los resultados obtenidos para cada fase y los estudios seleccionados se presentan al detalle en la Figura 2 de la sección Resultados.

Cuando se realizó la búsqueda manual complementaria, un solo evaluador revisó el texto completo de los estudios preseleccionados de las bases de datos y páginas web de interés. Aquí también se aplicaron los criterios de elegibilidad delineados en la pregunta PICO para determinar inclusión.

IV. RESULTADOS

Figura 2: Flujograma de selección de la evidencia



Adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. GPC: guía de práctica clínica, LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; EANO: European Association of Neuro-Oncology; CNS: Congress of Neurological Surgeons; IONM: Intraoperative Neurophysiological Monitoring.

Se identificaron 309 estudios a partir de la búsqueda bibliográfica sistemática en bases de datos. Luego de eliminar duplicados, 293 fueron elegibles para tamizaje por título y resumen con el aplicativo web Rayyan. Así, se obtuvieron ocho estudios elegibles para la evaluación a texto completo. Por otra parte, como producto de la búsqueda manual, se obtuvieron 15 estudios candidatos para revisión a texto completo.

De esta manera, se revisaron 23 artículos a texto completo, de los cuales ocho fueron considerados elegibles para inclusión en esta ETS.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Como producto de la búsqueda bibliográfica y selección sistemática de la evidencia se han incluido tres GPC, dos revisiones sistemáticas y un estudio observacional que responden a la pregunta PICO. A continuación, se reporta brevemente el cuerpo de evidencia seleccionado, de acuerdo con su jerarquía.

Guías de Práctica Clínica

Incluidas:

- European Association of Neuro-Oncology 2020. "EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma" (Goldbrunner et al. 2020).
- Congress of Neurological Surgeons 2018. "Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Intraoperative Cranial Nerve Monitoring in Vestibular Schwannoma Surgery" (Vivas et al. 2018).
- Congress of Neurological Surgeons 2018. "The role of surgery in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline" (Aghi et al. 2015).

No incluidas:

Las siguientes GPC fueron excluidas de la presente ETS debido a su metodología de elaboración menos rigurosa. Estas guías no realizan un análisis crítico de la literatura para estimar el balance riesgo-beneficio, tampoco han utilizado un sistema de clasificación específico para gradar el nivel de evidencia y la fuerza de sus recomendaciones¹³. Algunas de ellas, pese a denominarse "consensos" no presentan recomendaciones propiamente dichas, sino que se limitan a ofrecer una revisión narrativa de la literatura científica con algunas opiniones profesionales.

¹³ De acuerdo con el Instituto de Medicina (ICM, por sus siglas en inglés) y la Red Internacional de Guías (GIN, por sus siglas en inglés), este es uno de los elementos esenciales para desarrollar GPC de alta calidad.

- Aldana et al., 2021. "Documento de consenso para la monitorización neurofisiológica intraoperatoria multimodal en procedimientos neuroquirúrgicos. Fundamentos básicos" (Aldana et al. 2021).

Se trata de un documento elaborado por anestesiólogos y neurofisiólogos de la Sección de Neurociencias de la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación (SEDAR) y la Asociación de Monitorización Intraquirúrgica Neurofisiológica Española (AMINE). Este artículo tiene como objetivo brindar pautas para realizar la monitorización neurofisiológica intraoperatoria en los procedimientos que presentan riesgo de lesión neurológica funcional y en otros procedimientos neuroquirúrgicos. Ha sido excluido al ser un artículo de revisión y descripción narrativa de la literatura.

- Korean Society of Intraoperative Neurophysiological Monitoring 2021. "Clinical practice guidelines for intraoperative neurophysiological monitoring: 2020 update" (Korean Society of Intraoperative Neurophysiological Monitoring et al. 2021).

Este documento tiene como objetivo brindar recomendaciones sobre diferentes aspectos del monitoreo neurofisiológico como la conformación del equipo médico, las precauciones, los procedimientos de monitorización neurofisiológica y la interpretación de los resultados. Ha sido excluido por presentar recomendaciones que no exhiben sustento en la literatura científica y por tratarse de un artículo de revisión y opinión.

- De Quintana-Schmidt et al. 2017. "Opciones de monitorización neurofisiológica en la resección de tumoraciones cerebrales" (de Quintana-Schmidt et al. 2018).

Se trata de un documento elaborado por el Grupo de Trabajo de Neuro oncología de la Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC) y la Sociedad Española de Neurofisiología Clínica (SENEFC). Brevemente, tiene el objetivo de explicar las diferentes opciones de monitorización neurofisiológica disponibles actualmente en pacientes despiertos y dormidos para obtener una mejor resección quirúrgica sin déficits neurológicos. Este estudio ha sido excluido al ser una revisión narrativa de la literatura con opinión de expertos.

- Gertsch et al., 2019. "Practice guidelines for the supervising professional: intraoperative neurophysiological monitoring" (Gertsch et al. 2019).

Esta GPC tiene como objetivo brindar lineamientos acerca de las responsabilidades y roles que deben cumplir los profesionales que trabajan en un equipo de monitorización neurofisiológica intraoperatoria. Por la naturaleza de sus objetivos y su contenido, esta GPC no responde a la pregunta PICO de interés y ha sido excluida.

- MacDonald et al., 2019. "Recommendations of the International Society of Intraoperative Neurophysiology for intraoperative somatosensory evoked potentials" (D. B. MacDonald et al. 2019).

Se trata de un documento que brinda lineamientos acerca de las consideraciones anatómicas, anestésicas, tecnológicas, de registro, interpretación, recursos humanos y seguridad de los potenciales evocados somatosensoriales durante la neurocirugía. Este estudio ha sido excluido al basarse en una revisión narrativa de la literatura y en opinión de expertos.

Revisiones Sistemáticas

Incluidas:

- Nasi et al., 2020. *"Intraoperative neurophysiological monitoring in aneurysm clipping: Does it make a difference? A systematic review and meta-analysis"* (Nasi et al. 2020).
- De Witt Hamer et al., 2012. *"Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis"* (De Witt Hamer et al. 2012).

No incluidas:

- Zhu et al., 2022. *"The utility of intraoperative ECoG in tumor-related epilepsy: Systematic review"* (Zhu et al. 2022).

Este estudio tuvo como objetivo describir las indicaciones y la utilidad clínica de la electrocorticografía en pacientes sometidos a neurocirugía de epilepsia asociada a tumores intracraneales. Para ello incluyó estudios no comparativos que reportaron el pronóstico de pacientes sometidos a neurocirugía guiada por electrocorticografía. En consecuencia, ha sido excluida por no cumplir con el criterio de comparador de la pregunta PICO.

- Jashek-Ahmed et al., 2021. *"Intraoperative monitoring of visual evoked potentials in patients undergoing transsphenoidal surgery for pituitary adenoma: a systematic review"* (Jashek-Ahmed et al. 2021).

Esta revisión sistemática tuvo como objetivo evaluar si la monitorización intraoperatoria de los PEV es un complemento tecnológico seguro, reproducible y eficaz para predecir la función visual postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía transesfenoidal de adenoma pituitario. Ha sido excluido de la presente ETS debido a que solo incluyó estudios no comparativos (10 series de casos y una cohorte prospectiva), por lo que no se ajusta al criterio de comparador de la pregunta PICO.

- Yan et al., 2019. *"Method of invasive monitoring in epilepsy surgery and seizure freedom and morbidity: A systematic review"* (Yan et al. 2019).

Brevemente, esta revisión sistemática se centra en evaluar la eficacia de la monitorización invasiva con estereoelectroencefalografía y electrodos subdurales como

parte del planeamiento de la cirugía de resección de foco epileptógeno en pacientes con epilepsia. Por tratarse de un monitoreo pre-quirúrgico, que ayuda en la decisión de realizar o no la neurocirugía, este estudio no ha sido incluido en esta ETS, ya que no cumple con el criterio de intervención de la pregunta PICO.

- Rijs et al., 2019. *"Intraoperative Neuromonitoring in Patients with Intramedullary Spinal Cord Tumor: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Case Series"* (Rijs et al. 2019).

Esta revisión sistemática de diagnóstico con metaanálisis no fue incluida por no cumplir con el criterio de población de la pregunta PICO ni contar con desenlaces relevantes, ya que toma como población aquellos pacientes que fueron sometidos a cirugía de tumores de la médula espinal y evalúa desenlaces relacionados al diagnóstico.

- Azad et al., 2018. *"Diagnostic Utility of Intraoperative Neurophysiological Monitoring for Intramedullary Spinal Cord Tumors: Systematic Review and Meta-Analysis"* (Azad et al. 2018).

Del mismo modo, esta revisión sistemática con metaanálisis no fue incluida por estudiar a pacientes que fueron sometidos a cirugía de tumores de la médula espinal, por lo que no responde al criterio de población de la pregunta PICO.

- Thomas et al., 2017. *"The Diagnostic Accuracy of Evoked Potential Monitoring Techniques During Intracranial Aneurysm Surgery for Predicting Postoperative Ischemic Damage: A Systematic Review and Meta-Analysis"* (Thomas and Guo 2017).

El objetivo de esta revisión sistemática fue el de investigar la validez diagnóstica de varias técnicas de monitorización con potenciales evocados para predecir déficits neurológicos postoperatorios en la cirugía de clipado de aneurisma. Este estudio no ha sido incluido por no evaluar los desenlaces clínicos establecidos en la pregunta PICO.

- Coppola et al., 2016. *"Intra-operative neurophysiological mapping and monitoring during brain tumour surgery in children: an update"* (Coppola et al. 2016).

Esta revisión sistemática describe los avances más recientes en el campo de las técnicas de neurofisiología intraoperatoria durante la cirugía cerebral, centrándose en aquellos aspectos que son relevantes para la práctica de la neurocirugía pediátrica. Se ha excluido por tratarse de una revisión narrativa de la literatura.

- Thirumala et al., 2016. *"Diagnostic Value of Somatosensory-Evoked Potential Monitoring During Cerebral Aneurysm Clipping: A Systematic Review"* (Thirumala et al. 2016).

Esta revisión sistemática tuvo como objetivo evaluar la validez diagnóstica (sensibilidad y especificidad) de los potenciales evocados somatosensoriales para pronosticar accidente cerebrovascular en pacientes sometidos a cirugía de clipado de aneurisma. Este estudio no ha sido incluido por evaluar solo una técnica de monitoreo neurofisiológico y porque su objetivo fue evaluar la validez diagnóstica del monitoreo neurofisiológico intraoperatorio, lo cual no es un desenlace clínico, y por lo tanto no cumple con la pregunta PICO.

Estudios observacionales

Incluidos:

- Park et al., 2021. "Usefulness of Intraoperative Neurophysiological Monitoring During the Clipping of Unruptured Intracranial Aneurysm: Diagnostic Efficacy and Detailed Protocol" (Park et al. 2021).

No incluidos:

- Senf et al., 2012. "Optimizing the extent of resection in eloquently located gliomas by combining intraoperative MRI guidance with intraoperative neurophysiological monitoring" (Senft et al. 2012).

Se trata de un estudio observacional que tuvo como objetivo evaluar si el uso combinado de la resonancia magnética intraoperatoria y el monitoreo neurofisiológico intraoperatorio es adecuado para extender los márgenes de resección sin poner en peligro la función neurológica en pacientes con gliomas de localización elocuente. No se ha incluido debido a que no cumple con el criterio de intervención de la pregunta PICO.

- Szelényi et al., 2007. "Intraoperative risk of seizures associated with transient direct cortical stimulation in patients with symptomatic epilepsy" (Szelényi, Joksimovic, and Seifert 2007).

Este es un estudio observacional no comparativo que busca evaluar la ocurrencia de convulsiones asociadas a la estimulación cortical directa intraoperatoria en una cohorte de pacientes sometidos a neurocirugía de tumor cerebral. Si bien aporta información importante acerca del perfil de seguridad de la tecnología propuesta, y puede ser utilizado como referencia en otras partes de este documento, el estudio de Szelényi et al. no cumple con los criterios estipulados en la pregunta PICO por lo que no se ha incluido dentro del cuerpo de evidencia de esta ETS.

Otros estudios no incluidos

Los siguientes estudios no fueron incluidos por no cumplir uno o más de los criterios estipulados en la pregunta PICO.

- Howick et al., 2016. *"Foundations for evidence-based intraoperative neurophysiological monitoring"* (Howick et al. 2016).

Se trata de un artículo de opinión que se acompaña de una revisión descriptiva de los artículos más relevantes sobre el monitoreo neurofisiológico intraoperatorio. Su objetivo es evaluar si es que puede considerarse a este tipo de monitorización como una herramienta de diagnóstico o una intervención terapéutica. No se ha incluido pues no aborda la comparación ni los desenlaces de interés.

Estudios en desarrollo o no publicados

- Van't Klooster et al., 2015. *High frequency oscillations in the intra-operative ECoG to guide epilepsy surgery ("The HFO Trial"): study protocol for a randomized controlled trial"* (van 't Klooster et al, 2015).

Se trata de un protocolo de ensayo clínico cuyo fin es comparar la electrocorticografía utilizando oscilaciones de alta frecuencia con la electrocorticografía basada en picos interictales en pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento sometidos a neurocirugía funcional del cerebro. Ya que esta investigación busca comparar dos tipos de técnicas de electrocorticografía, no cumple con los criterios de la pregunta PICO y, por lo tanto, no ha sido necesario revisar, evaluar ni hacer seguimiento a los resultados preliminares publicados.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

European Association of Neuro-Oncology 2020. *"EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma"* (Goldbrunner et al. 2020)

Esta GPC fue elaborada por un grupo de trabajo multidisciplinario de la Asociación Europea de Neuro Oncología (EANO, por sus siglas en inglés) y tuvo el objetivo de brindar recomendaciones basadas en evidencia relacionadas al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con *schwannoma* vestibular.

Los temas que comprende esta GPC fueron distribuidos entre grupos de autores de acuerdo con sus perfiles clínicos y científicos. Ellos realizaron una búsqueda de evidencia científica en las bases de datos *Medline*, *The Cochrane Library*, *Embase-Ovid*, *Cancer Net* y *Science Citation Index* con una temporalidad de enero de 1990 a julio del 2018. La evidencia científica seleccionada fue clasificada de acuerdo con la guía de la

*European Federation of Neurological Societies (Ostrom et al. 2017)*¹⁴. Cuando no se tuvo evidencia suficiente para elaborar una recomendación, el grupo de trabajo elaboró un punto de buena práctica.

Recomendaciones

De relevancia para responder a la pregunta PICO del presente dictamen, esta GPC contiene las siguientes recomendaciones:

- *Para mejorar la tasa de preservación funcional, la monitorización intraoperatoria es obligatoria para la cirugía de schwannoma vestibular y debe incluir potenciales evocados somatosensoriales y monitorización del nervio facial que comprenda la estimulación eléctrica directa y la electromiografía de ejecución libre (evidencia de clase III, nivel de recomendación B).*
 - *Los potenciales evocados auditivos del tronco encefálico también deben utilizarse cuando se intente preservar la audición (evidencia clase III, nivel de recomendación B).*
- En el caso de lesiones grandes, se recomienda la electromiografía de los nervios craneales inferiores (evidencia de clase IV, punto de buena práctica).*

Análisis crítico

Las tres recomendaciones de esta GPC tienen base en: una GPC (Vivas et al. 2018), la cual ha sido incluida en el presente dictamen y será desarrollada más adelante; un estudio observacional retrospectivo (Piccirillo et al. 2008), y una serie de casos de 508 pacientes consecutivos (Tonn et al. 2000). Como bien han descrito los autores, esta evidencia es de bajo nivel metodológico (clase III) por lo que las recomendaciones son de nivel B.

Brevemente, el estudio de Piccirillo et al. analizó las historias médicas de 99 pacientes con schwannoma vestibular, audición normal y tumor menor a 1.5 cm que fueron sometidos a cirugía de resección con preservación de la audición. Se buscó realizar una comparación entre un grupo de pacientes a quienes se les realizó el monitoreo intraoperatorio del nervio coclear (n = 75) y otro grupo de pacientes sin este monitoreo (n = 24), los cuales fueron controles históricos. Se observó que la tasa de preservación de la audición en los pacientes cuyas cirugías incluyeron el monitoreo intraoperatorio fue de 26.7 %, mientras que en los pacientes sin dicho monitoreo fue de 20.8 %. La prueba exacta de Fisher no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (p = 0.79). De este modo los autores concluyeron que el monitoreo intraoperatorio del

¹⁴ Niveles de evidencia: clase I – ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o revisiones de ECA; clase II – estudios de cohorte prospectiva pareados; clase III – cualquier ensayo controlado (incluyendo aquellos con controles retrospectivos); clase IV – estudios no controlados, series de casos, reportes de casos, opiniones de expertos. Niveles de recomendaciones: nivel A – un estudio clase I o al menos dos estudios clase II; nivel B – un estudio clase II o evidencia contundente de clase III; nivel C – al menos dos estudios clase III; punto de buena práctica – solo evidencia de clase IV.

nervio coclear no mostró un beneficio clínico adicional en términos de preservación de la audición en las cirugías de resección de *schwannoma* vestibular.

Por su parte Tonn et al. evaluaron el uso de los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral y la electromiografía del nervio facial durante la cirugía de resección de *schwannoma* vestibular. Para ello se seleccionó una cohorte de 508 pacientes que fueron intervenidos entre abril de 1991 y diciembre de 1997¹⁵. El monitoreo del nervio facial se realizó en 396 de los 508 pacientes, mientras que la evaluación de los potenciales evocados se realizó en 229 de 399 pacientes con audición normal antes de la cirugía. A los seis meses de seguimiento el 88.7 % de pacientes sometidos a cirugías con monitorización del nervio facial exhibieron preservación de su función en comparación con el 69.5 % de pacientes que fueron operados antes que esta técnica estuviera disponible (controles históricos). Asimismo, el 26.8 % de los pacientes con monitorización intraoperatoria de potenciales evocados auditivos demostró buena capacidad auditiva a los seis meses de seguimiento en comparación con el 8.8 % de pacientes que no tuvieron el monitoreo.

Si bien esta GPC (Goldbrunner et al. 2020) emite recomendaciones orientadas a preservar las funciones auditiva y facial después de la cirugía de resección de *schwannoma* vestibular; esta GPC no detalla el proceso de selección de la literatura y se basa, con excepción del artículo de Vivas et al., en evidencia de muy bajo nivel metodológico proveniente de estudios observacionales con resultados discordantes que no permiten atribuir de manera contundente un beneficio clínico agregado al monitoreo neurofisiológico intraoperatorio en términos de preservación de la función auditiva o facial.

En general, el dominio 3 del instrumento AGREE II se considera satisfactorio, ya que se realizó una búsqueda sistemática de la literatura, se establecieron criterios de inclusión y exclusión claros, se llevó a cabo una evaluación exhaustiva de la calidad de la evidencia y se definieron niveles de evidencia y recomendaciones según los criterios técnicos cumplidos por los estudios. Además, se incluyó la opinión de un grupo multidisciplinario de especialistas en el proceso de elaboración de la guía. En cuanto a las limitaciones, el texto no proporciona información sobre los posibles conflictos de interés de los miembros del grupo de trabajo, y se señala que en algunos casos no se disponía de suficiente evidencia para formular recomendaciones específicas, por lo que se ofrecieron consejos basados en la "buena práctica clínica".

¹⁵ El monitoreo del nervio facial fue introducido a la práctica quirúrgica, en el centro del estudio, en 1992, los potenciales evocados auditivos en 1994 y en 1996 se comenzó a usar la electrocorticografía. De este modo, un subgrupo de pacientes fue monitorizado con las tres técnicas durante la cirugía.

Congress of Neurological Surgeons 2018. "Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Intraoperative Cranial Nerve Monitoring in Vestibular Schwannoma Surgery" (Vivas et al. 2018)

Esta GPC fue elaborada por un grupo de trabajo conformado por la Sección Conjunta de Tumores de la Asociación Americana de Cirujanos Neurológicos (AANS, por sus siglas en inglés) y el Congreso de Cirujanos Neurológicos (CNS, por sus siglas en inglés). La finalidad fue proveer directrices, basadas en evidencia, para el diagnóstico, manejo y tratamiento de pacientes con *schwannoma* vestibular.

Para elaborar la Guía de Práctica Clínica para el Schwannoma Vestibular, se conformó un equipo multidisciplinario liderado por expertos en el tema y se realizaron búsquedas sistemáticas en las bases de datos PubMed y Embase desde 1990 al 2014. Se evaluaron los estudios seleccionados para incluirlos en la guía y se generaron tablas de resumen para redactar las secciones de fundamento científico. El documento fue sometido a retroalimentación y revisión por parte del equipo, el comité de guías, la junta directiva de la AANS y el comité ejecutivo del CNS antes de ser publicado. La evidencia se clasificó en base al diseño del estudio y se utilizó un sistema de clasificación específico para cada tipo de intervención estudiada¹⁶.

Recomendaciones

De relevancia para responder a la pregunta PICO del presente dictamen, esta GPC desarrolla recomendaciones dirigidas a la monitorización intraoperatoria del nervio facial y el nervio coclear.

Las recomendaciones relacionadas a la monitorización intraoperatoria del nervio facial se aplican a los pacientes adultos sometidos a cirugía de *schwannoma* vestibular, independientemente de las características del tumor:

- *Pregunta 1: ¿Conlleva la monitorización intraoperatoria del nervio facial durante la cirugía del schwannoma vestibular a una mejor función del nervio facial a largo plazo?*

¹⁶ Los autores de esta GPC consideran al monitoreo neurofisiológico intraoperatorio como una herramienta de pronóstico. En consecuencia, se requieren cinco criterios técnicos a priori para gradar la evidencia y sus recomendaciones: 1) ¿Se reunió una muestra representativa y bien definida de pacientes en un punto común (normalmente temprano) en el curso de su enfermedad? 2) ¿El seguimiento de los pacientes fue suficientemente largo y completo? 3) ¿Se aplicaron los criterios objetivos de evaluación de desenlace de forma ciega? 4) Si se identificaron subgrupos con pronósticos diferentes, ¿se ajustaron los factores pronósticos importantes? 5) Si se identificaron factores pronósticos específicos, ¿se validaron en un grupo independiente de pacientes "de prueba"? Con esto, el sistema de clasificación es el siguiente: evidencia clase I y recomendación nivel 1 – los cinco criterios fueron satisfechos; evidencia clase II y recomendación nivel 2 – cuatro de cinco criterios fueron satisfechos; evidencia clase III y recomendación nivel 3 – todo lo demás.

Recomendación (nivel 3): Se recomienda utilizar de forma rutinaria la monitorización intraoperatoria del nervio facial durante la cirugía de schwannoma vestibular para mejorar la función del nervio facial a largo plazo.

- *Pregunta 2: ¿Puede utilizarse la monitorización intraoperatoria del nervio facial para predecir con exactitud una función favorable del nervio facial a largo plazo tras la cirugía del schwannoma vestibular?*

Recomendación (nivel 3): La monitorización intraoperatoria del nervio facial puede utilizarse para predecir con exactitud una función favorable de este nervio a largo plazo tras la cirugía de schwannoma vestibular. En concreto, la presencia de pruebas favorables presagia de forma fiable un buen resultado del nervio facial a largo plazo. Sin embargo, la ausencia de pruebas favorables en el contexto de un nervio facial anatómicamente intacto no predice de forma fiable una mala función a largo plazo y, por lo tanto, no puede utilizarse para dirigir la toma de decisiones sobre la necesidad de procedimientos de re-inervación temprana.

- *Pregunta 3: ¿Un nervio facial anatómicamente intacto con respuestas eléctricas electromiográficas deficientes durante las pruebas intraoperatorias predice de forma fiable una mala función del nervio facial a largo plazo?*

Recomendación (nivel 3): Una respuesta eléctrica electromiográfica intraoperatoria deficiente del nervio facial no debe utilizarse como factor predictivo fiable de una función deficiente del nervio facial a largo plazo.

Las recomendaciones relacionadas a la monitorización intraoperatoria del nervio coclear se aplican a los pacientes adultos sometidos a cirugía de schwannoma vestibular con niveles de audición medibles antes de la intervención y con tumores menores a 1.5 cm:

- *Pregunta 4: ¿Debe utilizarse la monitorización intraoperatoria del octavo nervio craneal durante la cirugía del schwannoma vestibular?*

Recomendación (nivel 3): Debe utilizarse la monitorización intraoperatoria del octavo nervio craneal durante la cirugía de schwannoma vestibular cuando se intente preservar la audición.

- *Pregunta 5: ¿Es la monitorización directa del octavo nervio craneal superior al uso de potenciales evocados del tronco cerebral?*

Recomendación: No hay evidencia suficiente para una recomendación definitiva.



Análisis crítico

Puntualmente, la pregunta 1 y su recomendación se sustenta en tres estudios retrospectivos que compararon la función del nervio facial entre cohortes con monitoreo y sin monitoreo intraoperatorio (Lenarz and Ernst 1994; Silverstein et al. 1993; Palasti and Kwartier 1991). Estos tres estudios mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio reportando que los pacientes sometidos a cirugías con monitoreo neurofisiológico exhibieron una mejor función facial en comparación con aquellos que no recibieron el monitoreo. Asimismo, los tres estudios comparten las mismas limitaciones; las cuales están relacionadas a la falta de cegamiento para evaluar los desenlaces, la ausencia de ajuste por variables confusoras, (como el tamaño del tumor) y al uso de controles históricos (los casos monitorizados se produjeron en años posteriores en comparación con los no monitorizados). Estas limitaciones incrementan el riesgo de sesgo de detección, selección y desempeño.

La recomendación que responde a la pregunta 2 se sustenta en 15 estudios observacionales. Doce de ellos reportaron parámetros electrofisiológicos intraoperatorios que fueron predictivos de una buena función del nervio facial en un horizonte de seguimiento de 12 a 18 meses. No obstante, es notoria la variabilidad entre los protocolos de monitoreo intraoperatorio y los parámetros electrofisiológicos pronósticos utilizados en los estudios incluidos. Además, mientras que los parámetros pronósticos pudieron predecir una buena función, ninguno de ellos pudo predecir de manera consistente una deficiente función del nervio facial durante el seguimiento.

Con relación a la pregunta 3 y su recomendación, cuatro estudios observacionales (tres retrospectivos y uno prospectivo) evaluaron parámetros electrofisiológicos intraoperatorios para predecir una función deficiente del nervio facial a un año o más de seguimiento. Cada uno de estos cuatro estudios evaluó parámetros distintos (sin respuesta eléctrica, conservación de la amplitud >50 % o última amplitud medida [Mmax] > 1000 μ V, tiempo de entrenamiento "A-train" < 10 segundos, patrones de electromiografía irritable/silente/perdido) sin encontrar una correlación clínica consistente que indique alteración funcional del nervio facial (Carlson et al. 2012; Amano et al. 2011; Nakao et al. 2002; Prell et al. 2007).

Para la pregunta 4 y su recomendación, cinco estudios observacionales retrospectivos compararon datos de pacientes con y sin monitorización intraoperatoria del nervio coclear. El estudio de Piccirillo et al., descrito previamente, no encontró diferencias significativas en términos de preservación de la audición que pudieran asociarse al uso de monitorización intraoperatoria (Piccirillo et al. 2008). Por su parte, Neldzeski et al. observaron tasas significativamente mayores de preservación de la audición en los pacientes en los que se midió potenciales evocados compuestos del tronco cerebral de forma intraoperatoria (38 % frente al 15 %, $p = 0.02$) (Nedzelski et al. 1994). Por último, tres estudios que evaluaron potenciales evocados del tronco cerebral no observaron diferencias estadísticamente entre los grupos con y sin monitorización intraoperatoria

en términos de preservación de la audición (Kveton 1990; Harper et al. 1992; Slavik et al. 1991).

Para la pregunta 5 solo se contó con un estudio observacional retrospectivo (Danner, Mastrodimos, and Cueva 2004) de 66 pacientes que comparó la preservación auditiva entre pacientes sometidos a monitorización intraoperatoria directa del octavo par craneal ($n = 44$) y a potenciales evocados compuestos del tronco cerebral ($n = 22$). Los autores observaron una mayor tasa de preservación de la audición en pacientes con monitorización directa del octavo par craneal en comparación con el uso de potenciales evocados del tronco cerebral ($p = 0.03$).

De este modo, se puede apreciar que las recomendaciones de esta GPC (Vivas et al. 2018) tienen base en evidencia de muy bajo nivel metodológico con resultados discordantes. En primer lugar, para el nervio facial se tiene evidencia que describe preservación de la función con el uso del monitoreo intraoperatorio, pero que no muestra utilidad para estimar daño postoperatorio. En segundo lugar, para el nervio vestibular algunos estudios reportaron preservación de la función auditiva postoperatoria, mientras que otros no encontraron diferencias entre usar o no monitoreo intraoperatorio.

En cuanto a sus limitaciones metodológicas, la evidencia incluida por Vivas et al. proviene de estudios observacionales, en su mayoría retrospectivos con controles históricos y variables tamaños de muestra. Por ende, existe un alto riesgo de sesgo de selección y de desempeño. Además, la evidencia resulta ser heterogénea debido a los diferentes protocolos utilizados para el monitoreo, la variabilidad de los criterios de evaluación de los parámetros electrodiagnósticos y la falta de información acerca de las acciones desplegadas por los neurocirujanos en respuesta a parámetros anormales. En línea con ello, las recomendaciones de la guía fueron gradadas como de nivel 3, correspondiente al nivel de recomendación más débil en la escala utilizada.

En general, el dominio 3 del instrumento AGREE II se considera satisfactorio, ya que se realizó una búsqueda sistemática de la literatura, se establecieron criterios de inclusión y exclusión claros, se llevaron a cabo evaluaciones y extracciones de datos de manera sistemática y se describió explícitamente la metodología utilizada para la evaluación de la calidad de la evidencia y la formulación de recomendaciones. Sin embargo, se señala como limitación la falta de información sobre la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos. En cuanto a la formulación de recomendaciones, se establecieron tres niveles de evidencia y se definió la fuerza de las recomendaciones según la cantidad de criterios técnicos cumplidos por los estudios.

Congress of Neurological Surgeons 2015. "The role of surgery in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline" (Aghi et al. 2015)

Esta GPC fue elaborada por un grupo de trabajo conformado por la Sección Conjunta de Tumores de la Asociación Americana de Cirujanos Neurológicos (AANS, por sus siglas en inglés) y el Congreso de Cirujanos Neurológicos (CNS, por sus siglas en inglés). La finalidad fue proveer directrices basadas en evidencia para el diagnóstico, manejo y tratamiento de los pacientes con glioma de bajo grado.

La metodología de elaboración de esta GPC es la misma de la guía "Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Intraoperative Cranial Nerve Monitoring in Vestibular Schwannoma Surgery" (Vivas et al. 2018), la cual ha sido descrita al detalle en secciones anteriores. Asimismo, esta GPC utiliza las mismas escalas de gradación de la evidencia y recomendaciones.

Recomendaciones

De relevancia para responder a la pregunta PICO del presente dictamen, esta GPC presenta la siguiente recomendación para pacientes adultos con imágenes sugestivas de un glioma grado 2 de la OMS (oligodendroglioma, astrocitoma u oligoastrocitoma):

- *Pregunta ¿Qué herramientas pueden mejorar la seguridad de la cirugía de glioma de bajo grado en localizaciones elocuentes?*

Recomendación (nivel 3): se recomienda el mapeo intraoperatorio para pacientes con glioma de bajo grado difuso en localizaciones elocuentes en comparación con los pacientes con glioma de bajo grado difuso de localización no elocuente como forma de preservar la función.

Análisis crítico

Esta recomendación se sustenta en siete estudios observacionales retrospectivos que estudiaron el monitoreo neurofisiológico intraoperatorio del lenguaje, función motora o ambos en pacientes sometidos a cirugía de resección de gliomas de bajo grado. Los siete estudios tuvieron diferentes objetivos. Por ejemplo, Sarubbo et al., De Benedictis et al. y Carrabba et al. estudiaron el porcentaje de resección obtenido con el monitoreo intraoperatorio en doce, nueve y veintiséis pacientes, respectivamente (Sarubbo et al. 2011; De Benedictis, Moritz-Gasser, and Duffau 2010; Carrabba et al. 2007). Chang et al. evaluaron la sobrevida global de pacientes sometidos a monitoreo intraoperatorio en comparación con aquellos sin dicho monitoreo en una muestra de 281 sujetos (Chang et al. 2011). Yordanova et. al reportaron la sobrevida libre de progresión en una única cohorte de 17 pacientes con monitoreo neurofisiológico (Yordanova, Moritz-Gasser, and Duffau 2011). Duffau et al. evaluaron desenlaces relacionados a la función neurológica en una serie de 103 pacientes sometidos a monitoreo neurofisiológico y también realizó un estudio de seguimiento (Duffau et al. 2003; 2006).

De estos, el estudio con mayor tamaño de muestra y que responde directamente la pregunta PICO de este dictamen es el de Chang et al. 2011. Se trata de un estudio comparativo retrospectivo de 281¹⁷ pacientes adultos que fueron sometidos a cirugía de glioma de bajo grado supratentorial. En él se comparó la sobrevida global entre aquellos pacientes con tumores en localizaciones presuntamente elocuentes según resonancia magnética preoperatoria (n = 174) que recibieron monitoreo neurofisiológico intraoperatorio con estimulación cortical (n = 127) y aquellos que no lo recibieron (n = 47). Puntualmente, no se observaron diferencias significativas de sobrevida global entre los grupos de estudio a una mediana de seguimiento 62.4 meses (p = 0.21). Asimismo, no se observaron diferencias significativas en la sobrevida global entre los pacientes con confirmación de localizaciones elocuentes por monitoreo neurofisiológico y los pacientes con localizaciones presuntamente elocuentes que no se sometieron a monitoreo (p = 0.96).

De manera adicional, los autores construyeron un modelo de regresión multivariado que ajustó por diversos factores pronósticos como edad, tamaño de tumor y sintomatología. Así, compararon la sobrevida entre el grupo de pacientes cuyo monitoreo intraoperatorio reveló una verdadera localización en áreas elocuentes (n = 81) y en el grupo cuyo monitoreo reveló una localización no elocuente (n = 46). Se observó que la sobrevida global fue significativamente más corta en aquellos pacientes cuyos monitoreos confirmaron localización en áreas elocuentes (HR 9.6, IC al 95 %: 3.6–25.9; p < 0.001).

Chang et al. concluyen, entonces, que una localización tumoral en zonas elocuentes es un factor de riesgo importante para la sobrevida de los pacientes con glioma de bajo grado. Asimismo, ellos postulan que la delimitación de las áreas elocuentes y no elocuentes mediante el monitoreo intraoperatorio, con el objetivo de maximizar la resección, puede mejorar la supervivencia de los pacientes.

Si bien este estudio puede indicar que la localización de tumores en zonas elocuentes sería un factor de riesgo para una menor sobrevida en pacientes con gliomas de bajo grado, este no proporciona evidencia para afirmar que el uso del monitoreo intraoperatorio se asocia a un beneficio clínico adicional como una mayor sobrevida. De hecho, este estudio muestra que no se observaron diferencias significativas en la sobrevida global entre pacientes que recibieron el monitoreo neurofisiológico intraoperatorio y aquellos que no lo recibieron.

De este modo, se advierte que la recomendación de esta GPC (Aghi et al. 2015) se sustenta en seis estudios observacionales no comparativos y un estudio comparativo. Los seis primeros estudios solo pueden proporcionar resultados descriptivos acerca del uso del monitoreo intraoperatorio, dado su diseño metodológico. El séptimo estudio, que

¹⁷ A todos se les realizó resonancia magnética preoperatoria y se les clasificó de acuerdo con los hallazgos; en 107 los tumores tuvieron una presunta localización en áreas no elocuentes y en 174 la localización fue presuntamente en áreas elocuentes. La verdadera localización se confirmaría durante la cirugía.

evaluó un desenlace tan importante como sobrevida global en pacientes con tumores cerebrales, muestra que no se observó beneficio clínico asociado al uso del monitoreo.

Este último posee las limitaciones propias de un estudio de cohorte retrospectivo, como alto riesgo de sesgo de selección. Sin embargo, destaca que no utiliza controles históricos, sino que ha comparado dos metodologías de cirugía (con y sin monitoreo, de acuerdo con las prácticas habituales de cada neurocirujano) en un mismo periodo de tiempo, controla por potenciales confusores, realiza la evaluación de los desenlaces de manera ciega, fijó el umbral de significancia estadística en 0.01 para ajustar por múltiples comparaciones, posee un tiempo de seguimiento promedio de cinco años y los datos de sobrevida global estuvieron disponibles para el 100 % de la muestra.

En general, el dominio 3 del AGREE II para este estudio es satisfactorio, ya que presenta una metodología clara y detallada para la selección de estudios, evaluación de la calidad de la evidencia y formulación de recomendaciones. Sin embargo, no consideró una evaluación de la calidad metodológica de los estudios, ni información sobre los posibles conflictos de interés de los miembros del grupo de trabajo para garantizar una mayor transparencia en el proceso de elaboración de las recomendaciones.

ii. Revisiones sistemáticas

Nasi et al., 2020. *"Intraoperative neurophysiological monitoring in aneurysm clipping: Does it make a difference? A systematic review and meta-analysis"* (Nasi et al. 2020)

Elaboración y objetivo

Los autores buscaron evaluar si el monitoreo neurofisiológico intraoperatorio puede prevenir daño neurológico durante la cirugía de clipado de aneurismas intracraneales. Es decir, si puede disminuir la tasa de nuevos déficits neurológicos o el empeoramiento de déficits pre-existentes.

Metodología

Se realizó una revisión de estudios clínicos comparativos que evaluaron la tasa de nuevos déficits neurológicos en pacientes que se sometieron a cirugía de clipado de aneurismas con y sin monitoreo neurofisiológico. Para ello se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en las bases de datos PubMed, Scopus y Cochrane Library en el periodo de enero 1999 a enero 2019. La pregunta PICO que guio esta revisión sistemática tuvo los siguientes componentes:

- Población: Pacientes sometidos a monitoreo neurofisiológico durante cirugía de aneurisma
- Intervención: Uso de monitoreo neurofisiológico intraoperatorio

- Comparador: Sin monitoreo neurofisiológico intraoperatorio
- *Outcome* o desenlace: Nuevos déficits neurológicos postoperatorios o empeoramiento de déficits neurológicos pre-existentes.

Fueron elegibles estudios comparativos de tipo cohorte, caso control y ensayos clínicos; los reportes o series de casos, notas técnicas, cartas y editoriales fueron excluidos. Los títulos y resúmenes fueron evaluados por dos autores, de manera independiente y por separado.

Los estudios incluidos fueron evaluados y clasificados de acuerdo con los niveles de evidencia del Centro para la Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (Centre for Evidence-Based Medicine 2009). La calidad metodológica se evaluó según el instrumento de índice metodológico para estudios no aleatorizados (MINORS) (Slim et al. 2003)²⁸.

Utilizando un modelo de efectos aleatorios, se realizó un metaanálisis de cuatro estudios para estimar el efecto terapéutico agrupado del monitoreo neurofisiológico en el clipado de aneurismas inmediatamente después de la cirugía y en el seguimiento a largo plazo.

Resultados

Se tamizaron 268 artículos de los cuales cuatro cumplieron con los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en el metaanálisis. Tres de ellos fueron estudios observacionales retrospectivos (Greve et al. 2019; Byoun et al. 2016; Yeon et al. 2010) y uno fue un estudio de cohorte prospectivo (Yue et al. 2014). De relevancia para la pregunta PICO de este dictamen, se tiene lo siguiente:

- Nuevo déficit neurológico postoperatorio

Aquí se consideró como nuevos déficits a todos los observados inmediatamente después de la cirugía, al día siguiente o antes del alta.

Tabla 4. Eventos nuevos en cada brazo de intervención por estudio

Estudio	EMNIO (n=448)		No EMNIO (n=425)	
	Nuevo déficit	Total	Nuevo déficit	Total
Greve et al., 2019	11	133	14	129
Byoun et al., 2016	1	216	6	195
Yue et al., 2014	4	44	12	45
Yeon et al., 2010	0	55	3	56

Fuente: Nasi et al. 2020

²⁸ Instrumento diseñado para medir la calidad de acuerdo con los 12 criterios. A cada criterio se le asigna un puntaje de la siguiente manera: 0 – no reportado, 1 – reportado inadecuadamente y 2 – reportado de manera adecuada. Se considera que un estudio es de buena calidad metodológica cuando alcanza un mínimo de 16 puntos.

El efecto agrupado del monitoreo neurológico utilizando todos los pacientes de los cuatro estudios incluidos se presentó en la escala logarítmica de la siguiente manera: $\log OR = -0.84$; IC al 95 %: -1.64, -0.03, $p = 0.04$. Haciendo uso de una calculadora convencional se convirtieron los resultados a su forma exponencial obteniendo: $OR = 0.43$; IC al 95 %: 0.19 – 0.97.

Así, se puede observar que el uso de monitoreo neurofisiológico intraoperatorio se asoció significativamente con menos *odds* de déficits neurológicos postoperatorios antes del alta (nuevos) en comparación con el no uso de este tipo de monitoreo. Los resultados de la prueba de heterogeneidad mostraron una medida de inconsistencia $I^2 = 22.64\%$ y un valor $p = 0.35$ indicando una leve variabilidad no significativa entre las estimaciones de efecto de los estudios.

- Déficits neurológicos permanentes

Cuando se tomó en cuenta el seguimiento más largo (según los autores, no más de 20 meses), solo tres estudios (Greve et al. 2019; Byoun et al. 2016; Yue et al. 2014) reportaron desenlaces. Se realizó un metaanálisis de estos estudios, con el fin de evaluar los déficits neurológicos permanentes, es decir, aquellos reportados en el último punto del seguimiento.

Tabla 5. Eventos permanentes en cada brazo de intervención por estudio

Estudio	EMNIO (n = 393)		No EMNIO (n = 369)	
	Déficit permanente	Total	Déficit permanente	Total
Greve et al. 2019	5	133	7	129
Byoun et al. 2016	1	216	4	195
Yue et al. 2014	3	44	10	45

Fuente: Nasi et al. 2020

El metaanálisis mostró ausencia de diferencias estadísticas significativas en términos de déficits neurológicos permanentes entre el grupo que recibió el monitoreo neurofisiológico y el que no lo recibió ($\log OR = -0.82$; IC al 95 %: -1.65, -0.00, $p = 0.05$; haciendo uso de una calculadora convencional se convirtieron los resultados a su forma exponencial: $OR = 0.44$; IC al 95 %: 0.19 – 1.00; $p = 0.05$).

Análisis crítico

Los cuatro estudios incluidos en este metaanálisis evaluaron la incidencia de déficits neurológicos relacionados a complicaciones isquémicas inmediatamente después o un día después de la cirugía de clipado de aneurismas. Los efectos agrupados muestran que el EMNIO se asoció con una significativa menor ocurrencia de déficits neurológicos postoperatorios antes del alta (nuevos) en comparación con no usarlo. Cuando se evaluaron los déficits que permanecieron hasta el último punto de seguimiento (permanentes), no se observaron diferencias entre los pacientes que se sometieron a

cirugías con el uso de EMNIO y aquellos en cuyas cirugías no se utilizó esta tecnología. De esto se puede inferir que el uso de monitoreo neurofisiológico intraoperatorio durante la cirugía de clipado de aneurismas se asoció con una menor incidencia de nuevos déficits neurológicos postoperatorios (Tabla 4). En el largo plazo, algunos de estos déficits remiten y otros persisten, pero el haber utilizado monitoreo neurofisiológico durante las cirugías no se asoció con una menor prevalencia de déficits neurológicos permanentes en comparación con no utilizarlo (Tabla 5).

Los cuatro estudios incluidos se clasificaron como nivel IIIB de evidencia. Solo dos estudios fueron considerados de alta calidad según el sistema de puntuación MINORS (Byoun et al. 2016; Yue et al. 2014), mientras que los dos restantes no alcanzaron la puntuación mínima de 16 (Greve et al. 2019; Yeon et al. 2010). Los cuatro estudios incluidos presentaron resultados de eficacia en la misma dirección.

Como se mencionó anteriormente, tres de cuatro estudios tuvieron un diseño retrospectivo. En estos, los grupos de estudio se formaron con una modalidad de controles históricos o "antes y después"; es decir, pacientes intervenidos antes que el monitoreo neurofisiológico estuviese disponible y pacientes intervenidos cuando lo estuvo. Esto implica que el grupo comparador difirió del grupo experimental en cuanto al tiempo y las circunstancias de la intervención. En estas circunstancias los grupos de pacientes no son comparables en cuanto a sus factores pronósticos, por lo cual las diferencias observadas no pueden ser atribuidas totalmente al uso del EMNIO. Además, la inclusión de pacientes en dos de los cuatro estudios se realizó de manera consecutiva, sin previo cálculo de un tamaño de muestra, por lo que no se conoce si alcanzaron un poder estadístico apropiado para detectar diferencias en la ocurrencia de los déficits postoperatorios. Por último, en ningún estudio se reportó una evaluación de desenlaces de manera ciega a la intervención, lo cual incrementa el riesgo de sesgo de detección.

Asimismo, las técnicas neurofisiológicas utilizadas, los criterios para definir anomalía en los parámetros electrofisiológicos, la interpretación de estos por el equipo quirúrgico y las acciones desplegadas por los cirujanos ante las señales de alerta del monitor han sido distintas entre los estudios incluidos. Ello refleja la variabilidad de escenarios y de actuaciones que pueden observarse en las cirugías, limitando la generalización de los hallazgos. Por otro lado, es necesario mencionar que, la sección metodológica del artículo es bastante escueta, y no brinda información sobre la evaluación de los supuestos necesarios para el meta-análisis.

De este modo, por su metodología, los estudios incluidos en este metaanálisis poseen un alto riesgo de sesgo de selección, de desempeño y de detección, además de una limitada extrapolación, por lo que no es posible concluir respecto a al perfil de eficacia del EMNIO y solo podrían tomarse de manera descriptiva o académica para informar la decisión de realizar ensayos clínicos controlados de adecuada metodología. A ello se suma el hecho de que ninguno de los estudios ha realizado una evaluación de seguridad

de la tecnología, en términos de desenlaces no deseados asociados a su uso. Por ello, existe incertidumbre acerca de su balance riesgo-beneficio.

De Witt Hamer et al., 2012. "Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis" (De Witt Hamer et al. 2012)

Elaboración y objetivo

Los autores tuvieron como objetivo evaluar el impacto del monitoreo neurofisiológico con estimulación intraoperatoria en términos de desenlaces neurológicos postoperatorios en pacientes sometidos a cirugía de resección de glioma infiltrativo supratentorial.

Metodología

Se realizó una revisión de todos los estudios comparativos publicados que reportaran nuevos déficits neurológicos en pacientes adultos después de una cirugía de resección de glioma, independientemente del diseño, escenario o idioma. Para ello se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en las bases de datos PubMed, y Embase en el periodo de enero 1990 a enero 2010.

Los criterios de elegibilidad de esta revisión sistemática fueron los siguientes:

- Población adulta, al menos 20 individuos.
- Se reportan nuevos déficits neurológicos al detalle
- Se describe el tiempo postoperatorio de la evaluación neurológica

Se excluyeron estudios que evaluaron gliomas no supratentoriales, que solo reportaron tasas de eventos de déficits neurológicos muy específicos o que evaluaron gliomas de otros grados que no fuesen 2 a 4 según la Organización Mundial de la Salud.

El desenlace primario fue la tasa de nuevos déficits neurológicos postoperatorios. Estos fueron categorizados de acuerdo con su severidad (severos y "menos severos") y con el momento de su evaluación (tempranos o tardíos). Los déficits fueron considerados severos cuando involucraron debilidad muscular grados 1 a 3, según la escala MRC¹⁹, afasia o disfasia severa, hemianopsia, o estado vegetativo. Todos los demás déficits neurológicos fueron considerados "menos severos" e incluyeron: monoparesia grado 4, parálisis facial central aislada u otro déficit de nervios craneales, disosmia, síndrome somatosensorial, o síndrome parietal. Los déficits que ocurrieron dentro de los tres primeros meses postoperatorios fueron considerados tempranos y aquellos que

¹⁹ La escala del Medical Research Council para fuerza muscular califica la potencia muscular del 0 al 5 en relación con el máximo esperado para el músculo evaluado. Grado 5= fuerza muscular normal contra resistencia completa, Grado 4= la fuerza muscular está reducida pero la contracción muscular puede realizar un movimiento articular contra resistencia, Grado 3= la fuerza muscular está reducida tanto que el movimiento articular solo puede realizarse contra la gravedad, sin la resistencia del examinador, Grado 2= movimiento activo que no puede vencer la fuerza de gravedad, Grado 1= esbozo de contracción muscular, y Grado 0= ausencia de contracción muscular.

ocurrieron después, tardíos. Adicionalmente, los autores consideraron la muerte por cualquier causa dentro de los 30 días después de la cirugía como un desenlace secundario.

Se realizó un metaanálisis con un modelo de efectos aleatorios para obtener estimados de la ocurrencia de déficits neurológicos. La relación entre las posibles fuentes de heterogeneidad y los estimados de desenlace se exploraron mediante la construcción de un modelo de meta regresión logística multivariado.

Resultados

Se tamizaron 5167 artículos, de los cuales 90 cumplieron con los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en esta revisión sistemática, ello comprende 8091 pacientes. El reporte de los resultados generales incluyó la proporción de déficits neurológicos tempranos y severos (22.9 %, IC al 95 %: 16.5 % – 30.6 %) y déficits tempranos de cualquier severidad (30.3 %, IC al 95 %: 21.0 % - 40 %). Los déficits neurológicos tardíos y severos se reportaron en 4.6 % (IC al 95 %: 3.3 % - 6.1 %), mientras que los déficits tardíos de cualquier severidad se observaron en 7.1 % (IC al 95 %: 5.3 % - 9 %). La tasa de mortalidad total fue de 0.26 % (IC al 95 %: 0.01 – 0.5 %), pero no se precisó a qué punto del seguimiento.

Los déficits tempranos se extrajeron de 42 publicaciones con 3602 pacientes en quienes se les aplicó el monitoreo neurofisiológico y de 26 publicaciones con 1537 pacientes en quienes no se utilizó el monitoreo. Los déficits tardíos se tomaron de 41 publicaciones con 3230 intervenidos con el monitoreo neurofisiológico y de 33 publicaciones con 1731 pacientes sin el monitoreo.

De relevancia para la pregunta PICO de este dictamen se tiene lo siguiente:

Se observó una mayor incidencia (OR = 4.25; IC al 95 %: 1.8 – 10.2) de déficits neurológicos tempranos y severos en el grupo intervenido con el monitoreo neurofisiológico intraoperatorio (36 %; IC al 95 %: 24.0 % – 49.1 %) en comparación con el grupo de pacientes sin el monitoreo (11.3 %; IC al 95 %: 5.9 % – 20.2 %).

La prevalencia de déficits tardíos y severos fue significativamente menor (OR = 0.39; IC al 95 %: 0.23 – 0.64) en el grupo intervenido con el monitoreo neurofisiológico intraoperatorio (3.4 %; IC al 95 %: 2.3 – 4.8 %) en comparación con el grupo de pacientes sin el monitoreo (8.3 %; IC al 95 %: 5.6 % – 11.3 %).

Los autores reportaron tasas de heterogeneidad de 97.4 % para déficits tempranos y severos, y 86.1 % para déficits tardíos y severos. Mediante un modelo de meta-regresión logística se evaluaron las potenciales causas de heterogeneidad (definidas *a priori* por los autores, pero no mencionadas en el artículo) para los desenlaces tardíos (por ser de importancia para los autores). Así, se encontró que las variables relacionadas significativamente con la prevalencia de desenlaces tardíos fueron:

porcentaje de pacientes que utilizaron la modalidad de electroestimulación del EMNIO, el continente donde se desarrolló el estudio (Norte América o Europa), y el que el estudio se haya realizado en un hospital académico.

Análisis crítico

De los resultados reportados se observa que la incidencia de déficits neurológicos tempranos y severos fue significativamente mayor en el grupo sometido a cirugía de resección de glioma infiltrativo con el monitoreo neurofisiológico. En cambio, pasados los tres meses, se observó una prevalencia significativamente menor de déficits neurológicos tardíos y severos en el grupo intervenido con monitoreo neurofisiológico.

Los estudios incluidos en este metaanálisis comprendieron pacientes con gliomas tanto en zonas elocuentes como en no elocuentes. Por lo tanto, este estudio abarca una población más amplia que la de la pregunta PICO del presente dictamen, y entonces, la respondería de manera indirecta. Por otra parte, la heterogeneidad de los estimados entre los estudios incluidos para déficits tempranos y severos fue de 97.4 % y para déficits tardíos y severos, 86.1 %, y las variables fuente de heterogeneidad que mostraron estar relacionadas con la prevalencia de déficits tardíos fueron variables de contexto como el lugar geográfico donde se realizó el estudio o si el hospital era académico o no. Esto limita la confiabilidad en los resultados. De hecho, frente a una heterogeneidad tan alta, no es apropiado meta-analizar, sino describir los resultados de los estudios por separado. En otras palabras, los estimados reportados por De Witt Hamer et al. solo proporcionan una modesta orientación sobre lo que cabría esperar en los pacientes sometidos a cirugía de resección de glioma con monitoreo neurofisiológico intraoperatorio, más no constituyen evidencia sólida para la toma de decisión.

Por otro lado, se advierten algunas limitaciones metodológicas que señalan posibles sesgos en este estudio. En primer lugar, se incluyeron estudios comparativos de diversos diseños, lo cual afecta su similaridad y limita la capacidad de combinarlos y meta-analizar. Además, no queda claro cuáles fueron los criterios de selección de pacientes para cada uno de los estudios. Ello puede configurar un riesgo de sesgo de selección, ya que los pacientes elegibles para cirugía con monitoreo neurofisiológico podrían diferir de aquellos que no tuvieron el monitoreo o incluso que no fueron elegibles para someterse a cirugía. En segundo lugar, no queda claro cuáles fueron los protocolos de evaluación neurológica postoperatoria ni tampoco si esta fue hecha de manera ciega a la intervención de estudio.

En cuanto al perfil de seguridad de la tecnología, los autores no han evaluado desenlaces de seguridad; no obstante, postulan que la mayoría de los déficits neurológicos observados después de las cirugías pueden deberse a la proximidad de áreas críticas cerebrales a la zona de resección, pero que son temporales y que por ello tienden a resolverse en el corto plazo. Sin haber realizado una evaluación formal del perfil de seguridad del monitoreo neurofisiológico, De Witt Hamer et al. señalan que *el monitoreo intraoperatorio permite una resección más extensa del tumor para un mejor*

control, al mismo tiempo que identifica de forma fiable las estructuras cerebrales críticas para evitar déficits permanentes a costa de déficits transitorios. De este modo, podría inferirse que los autores atribuyeron los déficits neurológicos tempranos a las técnicas de estimulación intraoperatoria que son parte del monitoreo neurofisiológico.

Finalmente, siendo el glioma cerebral una patología oncológica, este estudio no ha reportado estimados de sobrevida global que puedan dar a conocer si las cirugías con monitoreo neurofisiológico confieren un beneficio clínico agregado por sobre las cirugías sin dicho monitoreo. Sobre este punto, los autores comentan que se ha utilizado como desenlace subrogado la resección total, observándose que ocurrió con significativa mayor frecuencia en los pacientes sometidos cirugías con monitoreo neurofisiológico (OR = 2.15; IC al 95 % 1.18 – 3.87). Sin embargo, no se conoce cuál es la validez de este desenlace subrogado ni queda claro a qué tipo pacientes podrían extrapolarse estos resultados, ya que, según los autores, la resección total es más común en pacientes cuyos tumores no se encuentran en zonas elocuentes.

iii. Estudios observacionales

Park et al., 2021. "Usefulness of Intraoperative Neurophysiological Monitoring During the Clipping of Unruptured Intracranial Aneurysm: Diagnostic Efficacy and Detailed Protocol" (Park et al. 2021)

Este estudio ha sido incluido en este dictamen debido a que responde directamente a la pregunta PICO y fue publicado en una fecha posterior a la revisión sistemática de Nasi et al. 2020.

Elaboración y objetivo

Los autores buscaron describir su experiencia con el monitoreo neurofisiológico durante cirugías de clipado de aneurismas intracraneales no rotos. El objetivo principal fue evaluar los desenlaces postoperatorios y los factores de riesgo para complicaciones isquémicas.

Metodología

Este fue un estudio observacional comparativo retrospectivo realizado en un hospital terciario de Corea del Sur. Todos los pacientes que fueron sometidos a cirugía de clipado de aneurisma intracraneal no roto entre enero del 2013 y agosto del 2020 fueron enrolados. Aquellos que fueron intervenidos desde enero del 2013 a febrero 2017 no tuvieron monitoreo neurofisiológico intraoperatorio, mientras que los pacientes que fueron intervenidos entre marzo 2017 y agosto del 2020 sí lo tuvieron.

Fueron excluidos los pacientes que presentaran aneurismas intracraneales rotos, tratamientos quirúrgicos concomitantes, presencia de otras patologías intracraneales,

enfermedad subyacente que impidiera obtener potenciales evocados, desórdenes neurológicos severos por enfermedad subyacente o seguimiento menor a un mes.

Se obtuvieron tomografías computarizadas cerebrales de todos los participantes 24 horas antes de la cirugía. Además, se obtuvieron puntajes de la escala de Rankin modificada (mRS)²⁰ antes de la cirugía, 24 horas y un mes después.

El desenlace primario fue el déficit neurológico postoperatorio. Este fue definido como un incremento en el puntaje mRS postoperatorio en comparación con el puntaje preoperatorio. Adicionalmente, se dividieron los déficits neurológicos postoperatorios en: 1) déficit neurológico postoperatorio transitorio, definido como la presentación de síntomas neurológicos que remitieron dentro del primer mes postoperatorio; 2) déficit neurológico postoperatorio prolongado, definido como síntomas neurológicos que no remitieron dentro del primer mes; y 3) complicaciones isquémicas, definidas como déficits neurológicos postoperatorios causados por infarto cerebral. Las comparaciones entre los grupos de estudio para cada desenlace se realizaron mediante la prueba de chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher, según fue necesario.

De manera sucinta, las modalidades de monitoreo neurofisiológico empleadas en este estudio fueron: potenciales evocados motores, potenciales evocados somatosensoriales y electroencefalograma.

Resultados

Fueron enrolados 319 pacientes en el grupo que recibió monitoreo neurofisiológico y 193 pacientes en el grupo que no lo recibió. En cuanto a las características basales de la población, no hubo diferencias estadísticamente significativas en sexo, factores de riesgo cardiovasculares, vasos comprometidos o tamaño de la lesión.

La edad promedio en el grupo de aquellos que recibieron monitoreo intraoperatorio fue significativamente mayor que la del grupo sin monitoreo (61.27 ± 9.04 vs. 59.02 ± 10.28 ; $p = 0.01$). La duración de la cirugía en minutos también fue significativamente mayor en el grupo de pacientes sometidos a monitoreo intraoperatorio (223 ± 65.83 min vs. 267 ± 75.48 min; $p < 0.001$). De relevancia para el presente dictamen se tiene lo siguiente:

- Déficit neurológicos postoperatorios

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio en la incidencia total de déficit neurológico postoperatorio (DNP) (OR = 0.47, IC al 95 % 0.21-1.04; $p = 0.57$)

²⁰ La escala modificada de Rankin es usada para medir el grado de discapacidad en pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular. Tiene las siguientes categorías: 0 - sin síntomas; 1 - sin discapacidad; 2 - ligera discapacidad; 3 - discapacidad moderada; 4 - discapacidad moderada a severa; 5 - discapacidad severa; 6 - muerte (van Swieten et al. 1968).

En el grupo que recibió monitoreo neurofisiológico, 10/319 (3.1 %) pacientes desarrollaron DNP. Entre ellos, cuatro (1.3 %) tuvieron DNP transitorio y seis (1.9 %), DNP prolongado.

En el grupo que no recibió monitoreo neurofisiológico se observó que 13/193 pacientes (6.7 %) desarrollaron DNP. En tres (1.6 %) el DNP fue transitorio y en 10 (5.2 %) el DNP fue prolongado.

Como se ha mencionado antes, los autores categorizaron los tipos de DNP en subgrupos para realizar análisis exploratorios adicionales. Al ser exploratorios, estos resultados no constituyen evidencia para la toma de decisión. Se obtuvieron los siguientes resultados:

- DNP prolongados

Se observó una modesta menor incidencia de DNP prolongados en el grupo que recibió el monitoreo neurofisiológico durante la cirugía en comparación con el grupo que no lo recibió (OR = 0.36, IC al 95 % 0.13-0.98, $p = 0.04$), siendo estadísticamente significativo.

- Complicaciones isquémicas

De manera similar, se observó una modesta menor ocurrencia de este tipo de complicaciones en el grupo que recibió el monitoreo neurofisiológico (OR = 0.39, IC al 95 %: 0.15-0.98, $p = 0.04$), y, al igual que para el desenlace anterior fue estadísticamente significativo.

- DNP prolongados con complicaciones isquémicas

No se observaron diferencias entre los grupos que recibieron el monitoreo neurofisiológico y los que no lo recibieron (OR = 0.40, IC al 95 %: 0.13-1.14, $p = 0.86$)

Análisis crítico

Del estudio de Park et al. 2021 se infiere que el uso del monitoreo intraoperatorio no se asoció a una menor incidencia de déficits neurológicos postoperatorios en pacientes sometidos a cirugía de clipado de aneurisma. Asimismo, es de notar que este estudio no evaluó desenlaces de seguridad que pudieran estar asociados al uso del monitoreo neurofisiológico. El análisis de los autores se limitó a explorar desenlaces de seguridad de la cirugía misma (déficit neurológico postoperatorio y complicaciones isquémicas), pues se entiende que el objetivo de usar el monitoreo neurofisiológico es prevenir este tipo de desenlaces. Esto configura una mayor incertidumbre acerca del perfil de beneficio-riesgo del uso de esta tecnología, ya que hay dudas razonables acerca de su eficacia y ausencia de información sobre su seguridad.

Con relación a la metodología de este estudio, sus principales limitaciones radican en su diseño observacional, el cual no permite atribuir causalidad a la tecnología de interés para los desenlaces evaluados. Asimismo, en la sección metodológica del artículo no se brinda información sobre los métodos para controlar la introducción de confusión dado el diseño observacional del estudio. Además, al reclutar pacientes en dos periodos de tiempo distintos (2013-2017 y 2017-2020), resulta razonable esperar un alto riesgo de sesgo de selección y desempeño. Esto último puede incrementarse, por ejemplo, por la aplicación de un protocolo de anestesia distinto en los pacientes sometidos al monitoreo neurofisiológico. Dado que el período total del estudio fue de ocho años, podría haber habido diferencias en los procedimientos quirúrgicos y técnicas empleadas por los cirujanos. Por último, los autores realizaron múltiples comparaciones sin haber realizado los ajustes estadísticos por desgaste del valor alfa, ello incrementa las probabilidades de error tipo I. Por todo esto, los resultados reportados por Park et al. carecen de validez interna y deben tomarse como exploratorios.

Finalmente, el desenlace primario de este estudio posee una limitación significativa. Este fue definido como un incremento de puntaje en la mRS respecto al basal preoperatorio. Siendo esta una escala ordinal, los resultados de la evaluación postoperatoria pueden no reflejar una correlación entre los cambios de puntuaciones y el curso clínico real de los pacientes intervenidos con cirugía de clipado de aneurisma, pues la diferencia entre categorías es desconocida y no es necesariamente la misma.



V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar expone una síntesis de la mejor evidencia disponible a la fecha (20 de marzo del 2023) sobre la eficacia y seguridad del equipo de monitoreo neurofisiológico y mapeo intraoperatorio en pacientes sometidos a neurocirugía funcional del cerebro o neurocirugía en áreas elocuentes en comparación con las técnicas neuroquirúrgicas convencionales disponibles en EsSalud.

La toma de decisiones en estas cirugías se basa en sopesar el beneficio de la intervención frente a sus riesgos. Esta cuestión es especialmente crítica para los pacientes que tienen lesiones cerebrales en zonas elocuentes, ya que los riesgos de la cirugía son potencialmente mayores que para los pacientes con lesiones en localizaciones no elocuentes (Chang et al. 2011). Un área elocuente puede definirse como una zona cerebral que tiene una función neurológica identificable del cerebro y cuya lesión produce un déficit incapacitante (de Quintana-Schmidt et al. 2018).

Un enfoque propuesto para minimizar los potenciales riesgos de seguridad en las neurocirugías es el uso del EMNIO. El monitoreo neurofisiológico suele realizarse aplicando estimulación eléctrica directa a sucesivas áreas corticales o subcorticales vecinas a la lesión (o zona a intervenir) para evocar el movimiento de la cara, los brazos o las piernas (mapeo motor), o provocar la interrupción del habla (mapeo del lenguaje). De este modo, las áreas que se consideran esenciales para la función motora o del lenguaje se preservan cuidadosamente durante la operación (Duffau et al. 2003; Liem 2022).

Así, la ETS realizada estuvo orientada a evaluar desenlaces clínicamente relevantes en pacientes sometidos a neurocirugía con el EMNIO en comparación con pacientes sometidos a neurocirugía con técnicas convencionales sin EMNIO. El cuerpo de evidencia incluido en esta ETS estuvo circunscrito a cirugías de *schwannoma* vestibular, glioma de bajo grado y aneurisma no roto. No se encontraron estudios ni GPC relacionadas al uso del EMNIO en neurocirugía funcional del cerebro. Los artículos encontrados que cumplieron criterios de elegibilidad fueron tres GPC, dos RS con MA y un estudio observacional.

Dos de las tres GPC abordaron el uso del monitoreo neurofisiológico intraoperatorio para cirugías de *schwannoma* vestibular (Goldbrunner et al. 2020; Vivas et al. 2018). Ambas GPC recomiendan el uso de EMNIO para preservar la función auditiva y facial en este tipo de cirugías. Sus recomendaciones fueron débiles ya que se sustentan en estudios de bajo nivel metodológico con resultados discordantes. Estos estudios tuvieron en su mayoría un diseño retrospectivo con controles históricos. Algunos de ellos no encontraron diferencias significativas entre el uso y no uso de monitoreo neurofisiológico en términos de preservación auditiva. Otros, mostraron una mayor ocurrencia de preservación de la función facial con el uso de este monitoreo, pero

advirtieron de su pobre valor predictivo para detectar daño nervioso facial en el postoperatorio.

La tercera GPC aborda el uso del monitoreo neurofisiológico en cirugías de glioma cerebral de bajo grado. En ella se recomienda, también débilmente, el uso del EMNIO para mejorar la seguridad de este tipo de cirugías. Esta recomendación no tuvo un sustento claro, ya que se basó en siete estudios observacionales, de los cuales solo uno evaluó de manera comparativa la eficacia del monitoreo neurofisiológico en desenlaces clínicamente relevantes (Chang et al. 2011). En este estudio, que tuvo un seguimiento de 62.4 meses, no se observaron diferencias significativas de sobrevida global entre los pacientes con monitoreo neurofisiológico intraoperatorio y aquellos sin este monitoreo.

Resulta necesario tomar en cuenta los resultados de Chang et al., no solo porque es el estudio con mejor nivel metodológico entre todos los que informan las recomendaciones de las tres GPC incluidas, sino porque responde directamente a la pregunta PICO de esta ETS. Brevemente, los autores muestran que no hubo un incremento de sobrevida global cuando se incluyó el monitoreo neurofisiológico en las cirugías de glioma cerebral de bajo grado. Además, tampoco se observaron diferencias en la sobrevida entre los pacientes cuya localización elocuente del tumor fue confirmada por monitoreo neurofisiológico y aquellos cuya localización del tumor fue presuntamente elocuente en imágenes preoperatorias, pero no fue confirmada por monitoreo neurofisiológico. Quienes tuvieron significativamente menor sobrevida, después de ajustar por diversos factores pronósticos, fueron los pacientes en quienes el monitoreo intraoperatorio reveló una verdadera localización en áreas elocuentes en comparación con en el grupo cuyo monitoreo reveló una localización no elocuente.

De este modo, se desprende que el factor más importante para la sobrevida en pacientes con glioma de bajo grado es la localización del tumor. Si bien el monitoreo neurofisiológico podría ser de ayuda para corroborar la ubicación de la lesión, su uso no se tradujo en una diferencia clínica de relevancia para estos pacientes como el vivir más. Así, en este estudio, el monitoreo neurofisiológico solo confirma que la sobrevida en los pacientes con glioma de bajo grado se encuentra estrechamente ligada a la localización del tumor, pero no tuvo ningún impacto en ella.

No se identificaron metaanálisis de ensayos clínicos, pero sí de estudios observacionales. El primer metaanálisis incluyó cuatro estudios observacionales comparativos (tres retrospectivos y uno prospectivo) que evaluaron la ocurrencia de déficits neurológicos en pacientes sometidos a cirugías de clipado de aneurisma con y sin el monitoreo neurofisiológico (Nasi et al. 2020). Este estudio mostró que el uso de EMNIO durante la cirugía se asoció a menores *odds* de déficits neurológicos en el postoperatorio inmediato. Sin embargo, en el seguimiento a largo plazo (en promedio seis meses), el uso de EMNIO no se vio asociado a una mejora significativa de los déficits neurológicos; es decir, no se observaron diferencias estadísticamente

significativas en términos de déficits neurológicos permanentes entre el grupo intervenido con EMNIO y el que fue intervenido sin esta tecnología.

A ello pueden sumarse los resultados de un estudio observacional comparativo retrospectivo publicado en una fecha posterior al metaanálisis de Nasi et al., que respondió a la misma pregunta de investigación (Park et al. 2021). Puntualmente, los autores no observaron diferencias significativas entre los grupos de estudio (con monitoreo y sin monitoreo) en la incidencia de déficits neurológicos postoperatorios. Cuando se evaluó el subgrupo que presentó déficits neurológicos postoperatorios prolongados (en promedio un mes) se observó una modesta menor incidencia en el grupo que recibió el monitoreo neurofisiológico durante la cirugía en comparación con el grupo que no lo recibió. No obstante, es preciso remarcar que el estudio no realizó ajuste por múltiples comparaciones, por lo cual se incrementa la probabilidad de observar resultados producto del error tipo I. En ese sentido, la confianza en los estimados para el desenlace de déficits neurológicos postoperatorios es muy baja y estos solo pueden ser tomados de manera exploratoria.

Dicho esto, hay dos puntos importantes a tomar en cuenta. El primero es que se ha reportado que la ausencia de señales "normales" dadas por el EMNIO, en el contexto de un nervio facial anatómicamente intacto en cirugías de *schwannoma* vestibular, no predice de forma fiable una mala función a largo plazo y, por lo tanto, no puede utilizarse para dirigir la toma de decisiones (Vivas et al. 2018). El segundo lugar, algunos autores han evidenciado que la respuesta de un cirujano a las señales de alerta dadas por el EMNIO puede ser impredecible y variable. Por ejemplo, en un estudio de diferentes neurocirugías, los cirujanos respondieron a las alertas "verdaderamente positivas" del EMNIO solo en el 50 % de los casos y se reportó que esta tecnología fue útil para prevenir un déficit neurológico postoperatorio en el 5.2 % de los casos monitorizados (Wiedemayer et al. 2002).

Un segundo metaanálisis evaluó la eficacia del monitoreo neurofisiológico para prevenir déficits neurológicos en pacientes con glioma de bajo grado en áreas elocuentes y no elocuentes sometidos a cirugía de resección (De Witt Hamer et al. 2012). Brevemente, se observó una significativa mayor incidencia de déficits neurológicos tempranos y severos en el grupo intervenido con el EMNIO en comparación con el grupo de pacientes sin el monitoreo. Cuando se evaluó la prevalencia de déficits neurológicos tardíos, se observó que esta fue significativamente menor en el grupo intervenido con EMNIO.

De esto se puede observar que, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes sometidos a cirugías de aneurisma, cuando se trata de pacientes con tumores supratentoriales como los gliomas, el monitoreo neurofisiológico se asocia a una mayor incidencia de déficits neurológicos tempranos. Estos resultados llaman la atención, sobre todo porque los autores de este estudio argumentan que esta mayor incidencia se asociaría a intervenciones muy cerca de las áreas elocuentes y concluyen que el uso del monitoreo neurofisiológico con estimulación [...] evita déficits permanentes a costa de déficits

transitorios. Lo mencionado por De Wiitt Hamer et al. genera preocupación ya que no se ha realizado una evaluación del perfil de seguridad del EMNIO en este estudio y porque no queda claro cuál sería el beneficio clínico de la cirugía de resección con EMNIO en pacientes con tumores en zonas verdaderamente elocuentes con una corta expectativa de vida. Estas observaciones de mayor ocurrencia de déficits tempranos y menor ocurrencia de déficits permanentes bien podrían atribuirse al error tipo 1 o a los sesgos de selección de los estudios incluidos en este metaanálisis ya que, como se ha mencionado, los estudios incluidos no fueron ensayos clínicos aleatorizados.

De Witt Hamer et al. también mencionan que no se contó con datos suficientes para estudiar el efecto del monitoreo neurofisiológico con estimulación sobre la sobrevida de los pacientes con glioma y por eso se evaluó el desenlace de resección total. Se observó que la resección se conseguía más frecuentemente en aquellas cirugías que utilizaron el EMNIO (OR, 2.15; IC al 95 %: 1.18-3.87). Sin embargo, se debe recordar que la población de este estudio comprende pacientes con tumores en zonas elocuentes y no elocuentes; y que la localización del tumor es una variable de mucha consideración que influye en los objetivos de resección (Talos et al. 2006; Chang et al. 2011). A pesar de esto, no se realizó un análisis por subgrupo de manera exploratoria que tome en cuenta este factor. En consecuencia, no se puede conocer si es que el EMNIO realmente se encuentra asociado a una mayor frecuencia de resecciones totales de gliomas en zonas elocuentes.

Al respecto, y como se ha detallado en párrafos anteriores, Chang et al. no encontraron diferencias significativas de sobrevida global entre los pacientes con gliomas en zonas elocuentes sometidos a cirugía con monitoreo neurofisiológico y aquellos sin monitoreo, en un seguimiento de cinco años (Chang et al. 2011). Esto a pesar de que se observó que el porcentaje promedio de resección fue significativamente mayor en el grupo cuya localización elocuente fue confirmada con monitoreo (59.2 % ± 22.8 %) en comparación con el grupo sin el monitoreo (32.4 % ± 32.2 %) ($p < 0.001$). Con estos resultados se advierte que el monitoreo neurofisiológico no se asocia a una mayor sobrevida en los pacientes con tumores cerebrales de tipo glioma localizados en zonas elocuentes, independientemente de si se asocia o no a márgenes de resección más amplios.

En suma, la evidencia existente sobre la eficacia del EMNIO consiste principalmente en estudios retrospectivos de centros quirúrgicos de gran volumen. Casi todos los estudios utilizaron controles históricos o fueron estudios de cohortes retrospectivos y, por lo tanto, fueron de muy baja calidad. En los estudios con controles históricos, el grupo comparador difiere del grupo con la intervención de interés en cuanto al tiempo y las circunstancias de la intervención. Por ello, poseen un alto riesgo de una serie de sesgos que ya se han descrito anteriormente. Estos sesgos afectan la validez interna de los resultados con una tendencia a sobrevalorar la eficacia de la intervención experimental (Moroz et al. 2014).

Con todo esto, se tienen resultados inconsistentes en cuanto al perfil de eficacia del EMNIO. Los estudios que informan las recomendaciones de las GPC reportan efectos discordantes en términos de preservación de las funciones neurológicas (auditiva, facial). Cuando se trata de disminuir déficits neurológicos, los resultados varían entre tipo de lesiones (aneurismas o tumores) y temporalidad (tempranos o tardíos). Sumado a ello se tiene una gran variabilidad en cuanto a protocolos de manejo anestésico, quirúrgico, definición e interpretación parámetros electropronósticos. Todo esto dificulta la interpretación de los resultados generados, disminuye la confianza en la evidencia y limita su extrapolación al contexto de EsSalud.

De esta forma, existe incertidumbre acerca de si el EMNIO modifica los resultados importantes para los pacientes con lesiones que afectan a la corteza elocuente. Sumado a ello, se debe recordar que no se cuenta con evidencia científica que aborde de manera comparativa la eficacia de la neurocirugía funcional del cerebro que hace uso de esta tecnología, en comparación con las técnicas convencionales sin monitoreo. Tampoco se cuenta con estudios que hayan evaluado desenlaces clínicamente relevantes como estancia o readmisión hospitalaria y calidad de vida.

Por otro lado, la evidencia disponible a la fecha no cuenta con estudios que hayan evaluado del perfil de seguridad de la tecnología. Esto es de mucha relevancia porque ninguna intervención sanitaria se encuentra exenta de eventos adversos; y porque se han reportado, de manera descriptiva, diversas ocurrencias de seguridad asociadas con el EMNIO. Estas incluyen: convulsiones, hemorragias, quemaduras, interferencia con otros dispositivos médicos, entre otras (David B. MacDonald 2002; Ulkatan et al. 2017; Szelényi, Joksimovic, and Seifert 2007; Zrinzo et al. 2012).

En el contexto de la neurocirugía funcional del cerebro, para la cual no se cuenta con evidencia comparativa disponible, la evaluación de seguridad es también indispensable. Ello porque los procedimientos neuroquirúrgicos funcionales rara vez salvan vidas, sino que tienen como objetivo principal mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades neurológicas progresivas, esencialmente no mortales (Dube 2017; Zrinzo and Hyam 2018). Por esto, una mayor discapacidad neurológica o muerte, relacionadas a eventos adversos asociados al uso de tecnologías sanitarias, constituyen un escenario contrario a los objetivos de la neurocirugía funcional del cerebro.

De una revisión de reportes y series de casos se estimó que la incidencia global de hemorragia en neurocirugía funcional del cerebro fue del 5 %, esta fue asintomática en el 1.9 % de los pacientes y sintomática en el 2.1 %. Se observó hemorragia con déficit permanente o muerte en 1.1 %. Los factores de riesgo relacionados con la técnica quirúrgica incluyeron el uso de microelectrodos de estimulación, el número de penetraciones con estos microelectrodos y una trayectoria sulcal o ventricular (Zrinzo et al. 2012). Por su naturaleza, estos resultados constituyen evidencia preliminar que requiere de futura evaluación rigurosa en estudios controlados, ya que la seguridad es

un desenlace fundamental en procedimientos orientados a la mejora de la calidad de vida.

Siendo que la evidencia disponible no ha podido mostrar que el EMNIO se asocie consistentemente a un beneficio clínico adicional de relevancia para los pacientes, en comparación con no usarlo, su perfil de eficacia es incierto. Además, dado que no se ha evaluado su perfil de seguridad, existe una preocupación razonable acerca del uso de esta tecnología, pues no se conoce qué eventos adversos podrían atribuirsele y si estos ocurren en mayor o menor medida en comparación con las cirugías sin EMNIO. En consecuencia, se tiene una real incertidumbre acerca del balance riesgo beneficio de esta tecnología. En estas circunstancias, el costo oportunidad no es estimable.

Finalmente, se debe recordar que los pacientes sometidos a neurocirugía sin el EMNIO no son pacientes que enfrentan un vacío terapéutico, sino que sus cirugías fueron realizadas con el estándar de cuidado y las tecnologías disponibles en sus centros al momento. Así como ocurre actualmente en EsSalud. Según la literatura, existen otras formas de evaluar la integridad neuronal como la visualización directa con microscopios quirúrgicos o las pruebas de despertar (*wake up test*), entre otros (Howick et al. 2016).

Dado que la cirugía que afecta a estructuras cerebrales importantes conlleva el riesgo de perjudicar, temporal o permanentemente, la función neurológica; resulta razonable que los médicos especialistas propongan emplear métodos para reducir estos riesgos. De ahí que, es fundamental que las tecnologías propuestas cuenten con evidencia sólida de eficacia y seguridad, y sobre todo de seguridad, a fin de salvaguardar la salud, el bienestar y la vida de los pacientes sometidos a estas cirugías de alta complejidad. En un contexto de incertidumbre acerca de los beneficios y daños (*clinical equipoise*) del EMNIO en comparación con las técnicas quirúrgicas convencionales, solo se justifica la realización de un ensayo clínico. Ello en apego estricto a los principios de beneficencia y no maleficencia de la medicina.



VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen preliminar expone una síntesis de la mejor evidencia disponible a la fecha (20 de marzo del 2023) sobre la eficacia y seguridad del EMNIO en pacientes sometidos a neurocirugía funcional del cerebro o neurocirugía en áreas elocuentes en comparación con las técnicas neuroquirúrgicas convencionales disponibles en EsSalud
- Actualmente, en EsSalud los procedimientos de neurocirugía funcional del cerebro y neurocirugía de lesiones en áreas elocuentes se realizan con técnicas convencionales y tecnologías como el microscopio quirúrgico de neurocirugía, equipo electroencefalógrafo portátil y el equipo electromiógrafo y potenciales evocados.
- El cuerpo de evidencia comprendió cirugías de *schwannoma* vestibular, glioma de bajo grado y aneurisma no roto. No se encontraron estudios ni GPC relacionadas al uso del EMNIO en neurocirugía funcional del cerebro. Los artículos encontrados que respondieron la pregunta PICO fueron tres GPC, dos RS con MA y un estudio observacional.
- Las tres GPC recomiendan de forma débil el uso del EMNIO para cirugías de *schwannoma* vestibular y glioma de bajo grado. Sin embargo, estas recomendaciones no solo tienen sustento en estudios observacionales retrospectivos de muy bajo nivel metodológico, sino que la evidencia que las informa tiene resultados contradictorios respecto a la preservación de la funcionalidad neurológica. Cuando se trata de sobrevida global, el único estudio que evaluó este desenlace reporta que, a un seguimiento de cinco años, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con gliomas de bajo grado intervenidos con EMNIO y aquellos intervenidos sin la tecnología.
- En cuanto al perfil de eficacia, los resultados son inconsistentes. En algunas cirugías el EMNIO se asoció a menor ocurrencia de déficits neurológicos postoperatorios (Nasi et al. 2020), mientras que en otras se observó que se asociaba a una significativa mayor ocurrencia (De Witt Hamer et al. 2012). Con relación a los déficits neurológicos tardíos o permanentes, en algunos estudios no se reportaron diferencias significativas entre usar y no usar EMNIO (Nasi et al. 2020) pero en otros estudios, se reporta una significativa menor ocurrencia en los pacientes que fueron intervenidos con EMNIO (Park et al. 2021; De Witt Hamer et al. 2012). Además, en cirugías de pacientes con tumores cerebrales, el uso de EMNIO no ha mostrado un beneficio clínico adicional en términos de sobrevida global en comparación con no usarlo (Chang et al. 2011). Por otro lado, la evaluación del EMNIO como herramienta pronóstica no responde a la intención de uso propuesta, ya que se espera que las alertas que dan a conocer una anomalía

neurológica generen un cambio en las actuaciones quirúrgicas para prevenir la ocurrencia de déficits y modificar el pronóstico inicial.

El perfil de seguridad de esta tecnología no ha sido evaluado en ningún estudio encontrado a la fecha para la población de interés. Ello no permite estimar su balance riesgo beneficio. Además, genera preocupaciones ya que se cuenta con evidencia preliminar de reportes de eventos adversos asociados al uso de EMNIO como convulsiones, hemorragias, quemaduras, entre otros (David B. MacDonald 2002; Ulkatan et al. 2017; Szeleányi, Joksimovic, and Seifert 2007; Zrinzo et al. 2012).

Finalmente, no se cuenta con evidencia comparativa de eficacia ni seguridad del EMNIO en neurocirugía funcional del cerebro, por lo que el balance riesgo beneficio de esta tecnología tampoco es evaluable en este contexto. Siendo que el principal objetivo de la neurocirugía funcional del cerebro es restaurar una función perdida e incrementar la calidad de vida, resulta especialmente necesario contar con una evaluación rigurosa de desenlaces de seguridad relevantes para el paciente.

De este modo, se concluye que existe incertidumbre acerca del perfil de eficacia del EMNIO y un vacío de información acerca de su perfil de seguridad por lo que, el balance riesgo beneficio de esta tecnología es incierto. En consecuencia, a la fecha, no hay razones técnicas para esperar que el EMNIO pueda mejorar la sobrevida, la calidad de vida, o cualquiera de los otros desenlaces de relevancia para los pacientes mencionados en la pregunta PICO. Por lo tanto, el IETSI no aprueba el uso del equipo de monitoreo neurofisiológico y mapeo intraoperatorio en pacientes sometidos a neurocirugía funcional del cerebro o neurocirugía de lesiones en áreas elocuentes.



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda a los médicos especialistas de EsSalud continuar utilizando las tecnologías disponibles en la institución para realizar los procedimientos de neurocirugía funcional del cerebro o neurocirugía de lesiones en áreas elocuentes.

Asimismo, el equipo técnico del IETSI se mantiene a la expectativa de nueva evidencia proveniente de estudios clínicos, controlados, con una mayor solidez metodológica, que permitan obtener información objetiva y confiable sobre la eficacia y seguridad del EMNIO u otras nuevas tecnologías sanitarias propuestas.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aghi, Manish K., Brian V. Nahed, Andrew E. Sloan, Timothy C. Ryken, Steven N. Kalkanis, and Jeffrey J. Olson. 2015. "The Role of Surgery in the Management of Patients with Diffuse Low Grade Glioma: A Systematic Review and Evidence-Based Clinical Practice Guideline." *Journal of Neuro-Oncology* 125 (3): 503–30. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1867-1>.
- Aldana, E., N. Álvarez López-Herrero, H. Benito, M. J. Colomina, J. Fernández-Candil, M. García-Orellana, B. Guzmán, et al. 2021. "Consensus Document for Multimodal Intraoperative Neurophysiological Monitoring in Neurosurgical Procedures. Basic Fundamentals." *Revista Española De Anestesiología Y Reanimación* 68 (2): 82–98. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.02.010>.
- Amano, Midori, Michihiro Kohno, Osamu Nagata, Makoto Taniguchi, Shigeo Sora, and Hiroaki Sato. 2011. "Intraoperative Continuous Monitoring of Evoked Facial Nerve Electromyograms in Acoustic Neuroma Surgery." *Acta Neurochirurgica* 153 (5): 1059–67; discussion 1067. <https://doi.org/10.1007/s00701-010-0937-6>.
- Azad, Tej D., Arjun V. Pendharkar, Viet Nguyen, James Pan, Ian D. Connolly, Anand Veeravagu, Rita Popat, John K. Ratliff, and Gerald A. Grant. 2018. "Diagnostic Utility of Intraoperative Neurophysiological Monitoring for Intramedullary Spinal Cord Tumors: Systematic Review and Meta-Analysis." *Clinical Spine Surgery* 31 (3): 112–19. <https://doi.org/10.1097/BSD.0000000000000558>.
- Byoun, Hyoung Soo, Jae Seung Bang, Chang Wan Oh, O-Ki Kwon, Gyojun Hwang, Jung Ho Han, Tackeun Kim, et al. 2016. "The Incidence of and Risk Factors for Ischemic Complications after Microsurgical Clipping of Unruptured Middle Cerebral Artery Aneurysms and the Efficacy of Intraoperative Monitoring of Somatosensory Evoked Potentials: A Retrospective Study." *Clinical Neurology and Neurosurgery* 151 (December): 128–35. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.10.008>.
- Carlson, Matthew L., Kathryn M. Van Abel, William R. Schmitt, Colin L. Driscoll, Brian A. Neff, and Michael J. Link. 2012. "The Anatomically Intact but Electrically Unresponsive Facial Nerve in Vestibular Schwannoma Surgery." *Neurosurgery* 71 (6): 1125–30; discussion 1130. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318271bce3>.
- Carrabba, G., E. Fava, C. Giussani, F. Acerbi, F. Portaluri, V. Songa, N. Stocchetti, V. Branca, S. M. Gaini, and L. Bello. 2007. "Cortical and Subcortical Motor Mapping in Rolandic and Perirolandic Glioma Surgery: Impact on Postoperative Morbidity and Extent of Resection." *Journal of Neurosurgical Sciences* 51 (2): 45–51.
- Centre for Evidence-Based Medicine. 2009. "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford." Web Page. 2009. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.
- Chang, Edward F., Aaron Clark, Justin S. Smith, Mei-Yin Polley, Susan M. Chang, Nicholas M. Barbaro, Andrew T. Parsa, Michael W. McDermott, and Mitchel S. Berger. 2011. "Functional Mapping-Guided Resection of Low-Grade Gliomas in Eloquent Areas of the Brain: Improvement of Long-Term Survival. Clinical

Article. *Journal of Neurosurgery* 114 (3): 566–73.
<https://doi.org/10.3171/2010.6.JNS091246>.

Coppola, Angela, Vincenzo Tramontano, Federica Basaldella, Chiara Arcaro, Giovanna Squintani, and Francesco Sala. 2016. "Intra-Operative Neurophysiological Mapping and Monitoring during Brain Tumour Surgery in Children: An Update." *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 32 (10): 1849–59. <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3180-5>.

Danner, Christopher, Bill Mastrodimos, and Roberto A. Cueva. 2004. "A Comparison of Direct Eighth Nerve Monitoring and Auditory Brainstem Response in Hearing Preservation Surgery for Vestibular Schwannoma." *Otology & Neurotology: Official Publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 25 (5): 826–32. <https://doi.org/10.1097/00129492-200409000-00029>.

De Benedictis, Alessandro, Sylvie Moritz-Gasser, and Hugues Duffau. 2010. "Awake Mapping Optimizes the Extent of Resection for Low-Grade Gliomas in Eloquent Areas." *Neurosurgery* 66 (6): 1074–84; discussion 1084. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000369514.74284.78>.

De Witt Hamer, Philip C., Santiago Gil Robles, Aeilko H. Zwinderman, Hugues Duffau, and Mitchel S. Berger. 2012. "Impact of Intraoperative Stimulation Brain Mapping on Glioma Surgery Outcome: A Meta-Analysis." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (20): 2559–65. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.4818>.

Dube, S. K. 2017. "Chapter 28 - Anesthesia for Functional Neurosurgery." In *Essentials of Neuroanesthesia*, edited by Hemanshu Prabhakar, 479–87. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805299-0.00028-2>.

Duffau, Hugues, Laurent Capelle, Dominique Dervil, Nicole Sichez, Peggy Gatignol, Luc Taillandier, Manuel Lopes, et al. 2003. "Usefulness of Intraoperative Electrical Subcortical Mapping during Surgery for Low-Grade Gliomas Located within Eloquent Brain Regions: Functional Results in a Consecutive Series of 103 Patients." *Journal of Neurosurgery* 98 (4): 764–78. <https://doi.org/10.3171/jns.2003.98.4.0764>.

Duffau, Hugues, Luc Taillandier, Peggy Gatignol, and Laurent Capelle. 2006. "The Insular Lobe and Brain Plasticity: Lessons from Tumor Surgery." *Clinical Neurology and Neurosurgery* 108 (6): 543–48. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2005.09.004>.

Gertsch, Jeffrey H., Joseph J. Moreira, George R. Lee, John D. Hastings, Eva Ritzl, Matthew Allan Eccher, Bernard Allan Cohen, et al. 2019. "Practice Guidelines for the Supervising Professional: Intraoperative Neurophysiological Monitoring." *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 33 (2): 175–83. <https://doi.org/10.1007/s10877-018-0201-9>.

Ghatol, Dipti, and Jason Widrich. 2022a. "Intraoperative Neurophysiological Monitoring." In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563203/>.

- Ghatol. 2022b. "Intraoperative Neurophysiological Monitoring." In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563203/>.
- Goldbrunner, Roland, Michael Weller, Jean Regis, Morten Lund-Johansen, Pantelis Stavrinou, David Reuss, D Gareth Evans, et al. 2020. "EANO Guideline on the Diagnosis and Treatment of Vestibular Schwannoma." *Neuro-Oncology* 22 (1): 31–45. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz153>.
- Greve, Tobias, Veit M. Stoecklein, Franziska Dorn, Sophia Laskowski, Niklas Thon, Jörg-Christian Tonn, and Christian Schichor. 2019. "Introduction of Intraoperative Neuromonitoring Does Not Necessarily Improve Overall Long-Term Outcome in Elective Aneurysm Clipping." *Journal of Neurosurgery* 132 (4): 1188–96. <https://doi.org/10.3171/2018.12.JNS182177>.
- Harper, C. M., S. G. Harner, D. H. Slavit, W. J. Litchy, J. R. Daube, C. W. Beatty, and M. J. Ebersold. 1992. "Effect of BAEP Monitoring on Hearing Preservation during Acoustic Neuroma Resection." *Neurology* 42 (8): 1551–53. <https://doi.org/10.1212/wnl.42.8.1551>.
- Howick, Jeremy, Bernard Allan Cohen, Peter McCulloch, Matthew Thompson, and Stanley A. Skinner. 2016. "Foundations for Evidence-Based Intraoperative Neurophysiological Monitoring." *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 127 (1): 81–90. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.05.033>.
- Jameson, Leslie C., Daniel J. Janik, and Tod B. Sloan. 2007. "Electrophysiologic Monitoring in Neurosurgery." *Anesthesiology Clinics, Neurosurgical Anesthesia and Critical Care*, 25 (3): 605–30. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2007.05.004>.
- Jashek-Ahmed, Farizeh, Ivan Cabrilo, Jarnail Bai, Brett Sanders, Joan Grieve, Neil L. Dorward, and Hani J. Marcus. 2021. "Intraoperative Monitoring of Visual Evoked Potentials in Patients Undergoing Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenoma: A Systematic Review." *BMC Neurology* 21 (1): 287. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02315-4>.
- Klooster, Maryse A. van 't, Frans S. S. Leijten, Geertjan Huiskamp, Hanneke E. Ronner, Johannes C. Baayen, Peter C. van Rijen, Martinus J. C. Eijkemans, Kees P. J. Braun, and Maeike Zijlmans. 2015. "High Frequency Oscillations in the Intra-Operative ECoG to Guide Epilepsy Surgery ('The HFO Trial'): Study Protocol for a Randomized Controlled Trial." *Trials* 16 (September): 422. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0932-6>.
- Korean Society of Intraoperative Neurophysiological Monitoring, Korean Neurological Association, Korean Academy of Rehabilitation Medicine, Korean Society of Clinical Neurophysiology, and Korean Association of EMG Electrodiagnostic Medicine. 2021. "Clinical Practice Guidelines for Intraoperative Neurophysiological Monitoring: 2020 Update." *Annals of Clinical Neurophysiology* 23 (1): 35–45.
- Kveton, J. F. 1990. "The Efficacy of Brainstem Auditory Evoked Potentials in Acoustic Tumor Surgery." *The Laryngoscope* 100 (11): 1171–73. <https://doi.org/10.1288/00005537-199011000-00007>.

- Lenarz, T., and A. Ernst. 1994. "Intraoperative Facial Nerve Monitoring in the Surgery of Cerebellopontine Angle Tumors: Improved Preservation of Nerve Function." *ORL; Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties* 56 (1): 31–35. <https://doi.org/10.1159/000276604>.
- Liem, Leon. 2022. "Intraoperative Neurophysiological Monitoring: Overview, History, Electromyography," March. <https://emedicine.medscape.com/article/1137763-overview>.
- MacDonald, D. B., C. Dong, R. Quatrale, F. Sala, S. Skinner, F. Soto, and A. Szelényi. 2019. "Recommendations of the International Society of Intraoperative Neurophysiology for Intraoperative Somatosensory Evoked Potentials." *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 130 (1): 161–79. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.10.008>.
- MacDonald, David B. 2002. "Safety of Intraoperative Transcranial Electrical Stimulation Motor Evoked Potential Monitoring." *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society* 19 (5): 416–29. <https://doi.org/10.1097/00004691-200210000-00005>.
- Moroz, Veronica, Jayne S. Wilson, Pamela Kearns, and Keith Wheatley. 2014. "Comparison of Anticipated and Actual Control Group Outcomes in Randomised Trials in Paediatric Oncology Provides Evidence That Historically Controlled Studies Are Biased in Favour of the Novel Treatment." *Trials* 15 (December): 481. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-481>.
- Nakao, Yoshiaki, Enrico Piccirillo, Maurizio Falcioni, Abdelkader Taibah, Alessandra Russo, Toshimitsu Kobayashi, and Mario Sanna. 2002. "Prediction of Facial Nerve Outcome Using Electromyographic Responses in Acoustic Neuroma Surgery." *Otology & Neurotology: Official Publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 23 (1): 93–95. <https://doi.org/10.1097/00129492-200201000-00020>.
- Nasi, Davide, Stefano Meletti, Vincenzo Tramontano, and Giacomo Pavesi. 2020. "Intraoperative Neurophysiological Monitoring in Aneurysm Clipping: Does It Make a Difference? A Systematic Review and Meta-Analysis." *Clinical Neurology and Neurosurgery* 196 (September): 105954. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105954>.
- Nedzelski, J. M., C. M. Chiong, M. Z. Cashman, S. G. Stanton, and D. W. Rowed. 1994. "Hearing Preservation in Acoustic Neuroma Surgery: Value of Monitoring Cochlear Nerve Action Potentials." *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 111 (6): 703–9. <https://doi.org/10.1177/019459989411100602>.
- Ostrom, Quinn T., Haley Gittleman, Peter Liao, Toni Vecchione-Koval, Yingli Wolinsky, Carol Kruchko, and Jill S. Barnholtz-Sloan. 2017. "CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2010-2014." *Neuro-Oncology* 19 (suppl_5): v1–88. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox158>.
- Ouzzani, Mourad, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. 2016. "Rayyan—a Web and Mobile App for Systematic Reviews." *Systematic Reviews* 5 (1): 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.

Palasti, Sandra, and Jed Kwartler. 1991. "Temporal Bone Histopathology: Residents' Quiz." *American Journal of Otolaryngology* 12 (5): 299–301. [https://doi.org/10.1016/0196-0709\(91\)90010-D](https://doi.org/10.1016/0196-0709(91)90010-D).

Park, Dougho, Byung Hee Kim, Sang-Eok Lee, Eunhwan Jeong, Kwansang Cho, Ji Kang Park, Yeon-Ju Choi, Suntak Jin, Daeyoung Hong, and Mun-Chul Kim. 2021. "Usefulness of Intraoperative Neurophysiological Monitoring During the Clipping of Unruptured Intracranial Aneurysm: Diagnostic Efficacy and Detailed Protocol." *Frontiers in Surgery* 8 (February): 631053. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.631053>.

Pereira, Luiz Claudio Modesto, Karina M. Oliveira, Gisele L. L' Abbate, Ricardo Sugai, Joines A. Ferreira, and Luiz A. da Motta. 2009. "Outcome of Fully Awake Craniotomy for Lesions near the Eloquent Cortex: Analysis of a Prospective Surgical Series of 79 Supratentorial Primary Brain Tumors with Long Follow-Up." *Acta Neurochirurgica* 151 (10): 1215. <https://doi.org/10.1007/s00701-009-0363-9>.

Piccirillo, Enrico, Harukazu Hiraumi, Masashi Hamada, Alessandra Russo, Alessandro De Stefano, and Mario Sanna. 2008. "Intraoperative Cochlear Nerve Monitoring in Vestibular Schwannoma Surgery--Does It Really Affect Hearing Outcome?" *Audiology & Neuro-Otology* 13 (1): 58–64. <https://doi.org/10.1159/000108623>.

Prell, Julian, Stefan Rampf, Johann Romstöck, Rudolf Fahlbusch, and Christian Strauss. 2007. "Train Time as a Quantitative Electromyographic Parameter for Facial Nerve Function in Patients Undergoing Surgery for Vestibular Schwannoma." *Journal of Neurosurgery* 106 (5): 826–32. <https://doi.org/10.3171/jns.2007.106.5.826>.

Quintana-Schmidt, Cristian de, Estela Lladó-Carbo, Victoria Eugenia Cortés-Doñate, and Grupo de trabajo de Neuroncología (GTNO) y Sociedad Española de Neurofisiología Clínica (SENEFC). 2018. "[Neurophysiological monitoring options in brain tumour resections. Consensus statement from the Spanish Society of Neurosurgery's (SENEC) Neuro-oncology Working Group and the Spanish Society of Clinical Neurophysiology (SENEFC)]." *Neurocirugía (English Edition)* 29 (1): 25–38. <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2017.07.004>.

Raslan, Ahmed, and Ashwin Viswanathan. 2019. *Functional Neurosurgery*. Oxford University Press.

Rijs, Koen, Markus Klimek, Marjan Scheltens-de Boer, Karla Biesheuvel, and Biswadji S. Harhangi. 2019. "Intraoperative Neuromonitoring in Patients with Intramedullary Spinal Cord Tumor: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Case Series." *World Neurosurgery* 125 (May): 498-510.e2. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.01.007>.

Sarubbo, S., F. Latini, A. Panajia, C. Candela, R. Quatralo, P. Milani, E. Fainardi, et al. 2011. "Awake Surgery in Low-Grade Gliomas Harboring Eloquent Areas: 3-Year Mean Follow-Up." *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 32 (5): 801–10. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0587-3>.

- Senft, Christian, Marie-Thérèse Forster, Andrea Bink, Michel Mittelbronn, Kea Franz, Volker Seifert, and Andrea Szelényi. 2012. "Optimizing the Extent of Resection in Eloquently Located Gliomas by Combining Intraoperative MRI Guidance with Intraoperative Neurophysiological Monitoring." *Journal of Neuro-Oncology* 109 (1): 81–90. <https://doi.org/10.1007/s11060-012-0864-x>.
- Seol, HJ, Kim Ch, Park Ck, Kim Ch, Kim Dg, Chung Ys, and Jung Hw. 2006. "Optimal Extent of Resection in Vestibular Schwannoma Surgery: Relationship to Recurrence and Facial Nerve Preservation." *Neurologia Medico-Chirurgica* 46 (4). <https://doi.org/10.2176/nmc.46.176>.
- Shils, Jay L., and Tod B. Sloan. 2015. "Intraoperative Neuromonitoring." *International Anesthesiology Clinics* 53 (1): 53–73. <https://doi.org/10.1097/AIA.0000000000000043>.
- Silverstein, H., S. I. Rosenberg, J. Flanzer, and M. D. Seidman. 1993. "Intraoperative Facial Nerve Monitoring in Acoustic Neuroma Surgery." *The American Journal of Otolaryngology* 14 (6): 524–32.
- Slavit, D. H., S. G. Harner, C. M. Harper, and C. W. Beatty. 1991. "Auditory Monitoring during Acoustic Neuroma Removal." *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery* 117 (10): 1153–57. <https://doi.org/10.1001/archotol.1991.01870220101018>.
- Slim, Karem, Emile Nini, Damien Forestier, Fabrice Kwiatkowski, Yves Panis, and Jacques Chipponi. 2003. "Methodological Index for Non-Randomized Studies (Minors): Development and Validation of a New Instrument." *ANZ Journal of Surgery* 73 (9): 712–16. <https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x>.
- Swieten, J. C. van, P. J. Koudstaal, M. C. Visser, H. J. Schouten, and J. van Gijn. 1988. "Interobserver Agreement for the Assessment of Handicap in Stroke Patients." *Stroke* 19 (5): 604–7. <https://doi.org/10.1161/01.str.19.5.604>.
- Szelényi, Andrea, Boban Joksimovic, and Volker Seifert. 2007. "Intraoperative Risk of Seizures Associated with Transient Direct Cortical Stimulation in Patients with Symptomatic Epilepsy." *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society* 24 (1): 39–43. <https://doi.org/10.1097/01.wnp.0000237073.70314.f7>.
- Talos, Ion-Florin, Kelly H. Zou, Lucila Ohno-Machado, Jui G. Bhagwat, Ron Kikinis, Peter M. Black, and Ferenc A. Jolesz. 2006. "Supratentorial Low-Grade Glioma Resectability: Statistical Predictive Analysis Based on Anatomic MR Features and Tumor Characteristics." *Radiology* 239 (2): 506–13. <https://doi.org/10.1148/radiol.2392050661>.
- Thirumala, Parthasarathy D., Reshmi Udesch, Aditya Muralidharan, Karthy Thiagarajan, Donald J. Crammond, Yue-Fang Chang, and Jeffrey R. Balzer. 2016. "Diagnostic Value of Somatosensory-Evoked Potential Monitoring During Cerebral Aneurysm Clipping: A Systematic Review." *World Neurosurgery* 89 (May): 672–80. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.12.008>.
- Thomas, Benjamin, and Dongsheng Guo. 2017. "The Diagnostic Accuracy of Evoked Potential Monitoring Techniques During Intracranial Aneurysm Surgery for

Predicting Postoperative Ischemic Damage: A Systematic Review and Meta-Analysis." *World Neurosurgery* 103 (July): 829-840.e3. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.04.071>.

Tonn, J. C., H. P. Schlake, R. Goldbrunner, C. Milewski, J. Helms, and K. Roosen. 2000. "Acoustic Neuroma Surgery as an Interdisciplinary Approach: A Neurosurgical Series of 508 Patients." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 69 (2): 161-66. <https://doi.org/10.1136/jnnp.69.2.161>.

Ulkatan, Sedat, Ana Maria Jaramillo, Maria J. Téllez, Jinu Kim, Vedran Deletis, and Kathleen Seidel. 2017. "Incidence of Intraoperative Seizures during Motor Evoked Potential Monitoring in a Large Cohort of Patients Undergoing Different Surgical Procedures." *Journal of Neurosurgery* 126 (4): 1296-1302. <https://doi.org/10.3171/2016.4.JNS151264>.

Vivas, Esther X., Matthew L. Carlson, Brian A. Neff, Neil T. Shepard, D. Jay McCracken, Alex D. Sweeney, and Jeffrey J. Olson. 2018. "Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Intraoperative Cranial Nerve Monitoring in Vestibular Schwannoma Surgery." *Neurosurgery* 82 (2): E44-46. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx513>.

Whiting, Penny, Anne W. S. Rutjes, Johannes B. Reitsma, Patrick M. M. Bossuyt, and Jos Kleijnen. 2003. "The Development of QUADAS: A Tool for the Quality Assessment of Studies of Diagnostic Accuracy Included in Systematic Reviews." *BMC Medical Research Methodology* 3 (November): 25. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-3-25>.

Wiedemayer, Helmut, Barbara Fauser, Ibrahim Erol Sandalcioglu, Heike Schäfer, and Dietmar Stolke. 2002. "The Impact of Neurophysiological Intraoperative Monitoring on Surgical Decisions: A Critical Analysis of 423 Cases." *Journal of Neurosurgery* 96 (2): 255-62. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.96.2.0255>.

Winkler, D., M. Tittgemeyer, J. Schwarz, C. Preul, K. Strecker, and J. Meixensberger. 2005. "The First Evaluation of Brain Shift during Functional Neurosurgery by Deformation Field Analysis." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 76 (8): 1161-63. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.047373>.

Yan, Han, Joel S. Katz, Melanie Anderson, Aireza Mansouri, Madison Remick, George M. Ibrahim, and Taylor J. Abel. 2019. "Method of Invasive Monitoring in Epilepsy Surgery and Seizure Freedom and Morbidity: A Systematic Review." *Epilepsia* 60 (9): 1960-72. <https://doi.org/10.1111/epi.16315>.

Yeon, Je Young, Dae-Won Seo, Seung-Chyul Hong, and Jong-Soo Kim. 2010. "Transcranial Motor Evoked Potential Monitoring during the Surgical Clipping of Unruptured Intracranial Aneurysms." *Journal of the Neurological Sciences* 293 (1): 29-34. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.03.013>.

Yordanova, Yordanka N., Sylvie Moritz-Gasser, and Hugues Duffau. 2011. "Awake Surgery for WHO Grade II Gliomas within 'Noneloquent' Areas in the Left Dominant Hemisphere: Toward a 'Supratotal' Resection. Clinical Article." *Journal of Neurosurgery* 115 (2): 232-39. <https://doi.org/10.3171/2011.3.JNS101333>.

Yue, Qi, Wei Zhu, Yuxiang Gu, Bin Xu, Liqin Lang, Jianping Song, Jiajun Cai, Geng Xu, Liang Chen, and Ying Mao. 2014. "Motor Evoked Potential Monitoring During Surgery of Middle Cerebral Artery Aneurysms: A Cohort Study." *World Neurosurgery* 82 (6): 1091–99. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2014.09.004>.

Zanello, Marc, Romain Carron, Sophie Peeters, Pietro Gori, Alexandre Roux, Isabelle Bloch, Catherine Oppenheim, and Johan Pallud. 2021. "Automated Neurosurgical Stereotactic Planning for Intraoperative Use: A Comprehensive Review of the Literature and Perspectives." *Neurosurgical Review* 44 (2): 867–88. <https://doi.org/10.1007/s10143-020-01315-1>.

Zhu, Qiang, Yuchao Liang, Ziwen Fan, Yukun Liu, Chunyao Zhou, Hong Zhang, Tianshi Li, Yanpeng Zhou, Jianing Yang, and Lei Wang. 2022. "The Utility of Intraoperative ECoG in Tumor-Related Epilepsy: Systematic Review." *Clinical Neurology and Neurosurgery* 212 (January): 107054. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.107054>.

Zrinzo, Ludvic. 2012. "Pitfalls in Precision Stereotactic Surgery." <https://surgicalneurologyint.com/surgicalint-articles/pitfalls-in-precision-stereotactic-surgery/>.

Zrinzo, Ludvic, Thomas Foltynie, Patricia Limousin, and Marwan I. Hariz. 2012. "Reducing Hemorrhagic Complications in Functional Neurosurgery: A Large Case Series and Systematic Literature Review." *Journal of Neurosurgery* 116 (1): 84–94. <https://doi.org/10.3171/2011.8.JNS101407>.

Zrinzo, Ludvic, and Jonathan A. Hyam. 2018. "57 - Deep Brain Stimulation for Movement Disorders." In *Principles of Neurological Surgery (Fourth Edition)*, edited by Richard G. Ellenbogen, Laligam N. Sekhar, Neil D. Kitchen, and Harley Brito da Silva, 781–798.e4. Philadelphia: Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-43140-8.00057-3>.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed.

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 20 de marzo de 2023	Resultado
Estrategia	#1 (Intraoperative Neurophysiological Monitoring[Mesh] OR IOMAX[tiab] OR NIM-Neuro*[tiab] OR NIM-Response*[tiab] OR MYOQUICK[tiab] OR Synergy EDX[tiab] OR Viking EDX[tiab] OR MEE-2000[tiab] OR Neuromaster[tiab] OR Neuropack[tiab] OR (Intraoperative Neurophysiologic*[tiab] OR Intraoperative Neurologic*[tiab] OR Intra-Operative Neurophysiologic*[tiab] OR Intra-Operative Neurologic*[tiab]) AND (Monitor*[tiab])) AND (Neurosurgery[Mesh] OR Neurosurg*[tiab] OR Neural Surg*[tiab] OR Brain Surg*[tiab] OR Cerebral Surg*[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	58

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en Cochrane Library.

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 20 de marzo de 2023	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Intraoperative Neurophysiological Monitoring] explode all trees	49
	#2 IOMAX:ti,ab,kw	0
	#3 NIM-Neuro*:ti,ab,kw	0
	#4 NIM-Response*:ti,ab,kw	6
	#5 MYOQUICK:ti,ab,kw	0
	#6 "Synergy EDX":ti,ab,kw	0
	#7 "Viking EDX":ti,ab,kw	0
	#8 MEE-2000:ti,ab,kw	0
	#9 Neuromaster:ti,ab,kw	0
	#10 Neuropack:ti,ab,kw	7
	#11 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	62
	#12 (Intraoperative NEAR/1 Neurophysiologic*):ti,ab,kw	85
	#13 (Intraoperative NEAR/1 Neurologic*):ti,ab,kw	8
	#14 (Intra-Operative NEAR/1 Neurophysiologic*):ti,ab,kw	1
	#15 (Intra-Operative NEAR/1 Neurologic*):ti,ab,kw	2
	#16 #12 OR #13 OR #14 OR #15	93
	#17 Monitor*:ti,ab,kw	107095

#18	#16 AND #17	88
#19	#11 OR #18	101
#20	MeSH descriptor: [Neurosurgery] explode all trees	78
#21	Neurosurg*:ti,ab,kw	3619
#22	(Neural NEAR/1 Surg*):ti,ab,kw	2
#23	(Brain NEAR/1 Surg*):ti,ab,kw	601
#24	(Cerebral NEAR/1 Surg*):ti,ab,kw	67
#25	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	4129
#26	#19 AND #25	11

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en Web of Science

Base de datos	Web of Science Core Collection Fecha de búsqueda: 20 de marzo de 2023	Resultado
Estrategia	#1 (TS=Intraoperative Neurophysiological Monitoring OR TI=IOMAX OR AB=IOMAX OR TI=NIM-Neuro* OR AB=NIM-Neuro* OR TI=NIM-Response* OR AB=NIM- Response* OR TI=MYOQUICK OR AB=MYOQUICK OR TI=Synergy-EDX OR AB= Synergy-EDX OR TI=Viking-EDX OR AB=Viking-EDX OR TI=MEE-2000 OR AB=MEE-2000 OR TI=Neuromaster OR AB=Neuromaster OR TI=Neuropack OR AB=Neuropack OR (TI=(Intraoperative NEAR/1 Neurophysiologic*) OR AB=(Intraoperative NEAR/1 Neurophysiologic*) OR TI=(Intraoperative NEAR/1 Neurologic*) OR AB=(Intraoperative NEAR/1 Neurologic*) OR TI=(Intra-Operative NEAR/1 Neurophysiologic*) OR AB=(Intra-Operative NEAR/1 Neurophysiologic*) OR TI=(Intra-Operative NEAR/1 Neurologic*)) AND (TI=Monitor* OR AB=Monitor*) AND (TS=Neurosurgery OR TI=Neurosurg* OR AB=Neurosurg* OR TI=(Neural NEAR/1 Surg*) OR AB=(Neural NEAR/1 Surg*) OR TI=(Brain NEAR/1 Surg*) OR AB=(Brain NEAR/1 Surg*) OR TI=(Cerebral NEAR/1 Surg*) OR AB=(Cerebral NEAR/1 Surg*))	183

Tabla 4. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS.

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 20 de marzo de 2023	Resultado
Estrategia	#1 (MH Intraoperative Neurophysiological Monitoring OR IOMAX OR NIM-Neuro\$ OR NIM-Response\$ OR MYOQUICK OR Synergy-EDX OR Viking-EDX OR MEE- 2000 OR Neuromaster OR Neuropack OR ((Intraoperativ\$ OR Intra-Operativ\$) AND (Neurophysiologic\$ OR Neurologic\$ OR Neurofisiologic\$)) AND (Monitor\$) AND (MH Neurosurgery OR Neurosurg\$ OR Neurocirug\$ OR Neuroquirúrgic\$ OR Neural OR Brain OR Cerebral) [Words]	57