

Dispositivo de estimulación transcraneal de corriente directa para el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente

Transcranial direct current stimulation device for the treatment of drug-resistant epilepsy

Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



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



Gobierno
de Canarias

Dispositivo de estimulación transcraneal de corriente directa para el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente

Transcranial direct current stimulation device for the treatment of drug-resistant epilepsy

Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes

SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno
de Canarias

Dispositivo de estimulación transcraneal de corriente directa para el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente. Autores: Torres-Castaño, A, Santos-Álvarez A, Rivero-Santana A, Herrera-Ramos E, Perestelo-Pérez L– Madrid: Ministerio de Sanidad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. – 81 p.; 24 cm.

NIPO: 133-24-029-6

1. Estimulación transcraneal por corriente directa 2. Starstim®
3. Epilepsia 4. Farmacorresistente 5. Tratamiento 6. Tecnología emergente

I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad

Dirección: Torres Castaño, A.

Autores: Torres Castaño, A, Santos-Álvarez A, Rivero-Santana A, Herrera-Ramos E, Perestelo-Pérez L.

Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento, que se prevé va a tener impacto en la calidad de vida de las personas y en el sistema sanitario. De esta forma, se contribuye a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

Este documento ha sido realizado por el Servicio Canario de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 23 de junio de 2023.

Para citar este informe: Torres-Castaño, A, Santos-Álvarez A, Rivero-Santana A, Herrera-Ramos E, Perestelo-Pérez L. Dispositivo de estimulación transcraneal de corriente directa para el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente. Santa Cruz de Tenerife: Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud 2023. Informes de tecnologías emergentes; Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Información dirigida a gestores y profesionales sanitarios.

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

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de esta ficha de evaluación. Las manifestaciones y conclusiones de esta ficha de evaluación son las del Servicio de Evaluación.

Los autores del presente estudio quieren expresar sus agradecimientos a Carlos González Rodríguez por el apoyo técnico en la obtención de los artículos de la revisión.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Edición: 2023

Edita: Ministerio de Sanidad. Servicio Canario de la Salud.

Contacto: participacion.redets@sescs.es

Dispositivo de estimulación transcraneal de corriente directa para el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente

Transcranial direct current stimulation device
for the treatment of drug-resistant epilepsy

Detección Temprana de Tecnologías
Sanitarias Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y
Emergentes
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno
de Canarias

Contribución de los autores

- *Alezandra Torres-Castaño*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Planificación, dirección, revisión de la literatura, selección de estudios, extracción de datos, lectura crítica de los estudios incluidos, síntesis cuantitativa y narrativa de resultados y redacción parcial del presente informe.
- *Anthea Santos Álvarez*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS). Revisión de la literatura, selección de estudios y redacción parcial del informe.
- *Amado Rivero-Santana*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Revisión de la literatura, selección de estudios, redacción parcial y revisión interna del presente informe.
- *Estefania Herrera-Ramos*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Desarrollo y ejecución de estrategia de búsqueda.
- *Lilisbeth Perestelo-Pérez*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Instituto de Tecnologías Biomédicas (ITB), Universidad de la Laguna. Supervisión del estudio y revisión interna del informe.

Revisores externos

- *Francisco Javier Cudeiro Mazaira*. Centro de Estimulación Cerebral de Galicia y Grupo de Neurociencia y Control Motor (NEUROcom) A Coruña, España.
- Francesca Vitale. Instituto Universitario de Neurociencia (IUNE), Universidad de La Laguna, Tenerife, España.

Índice

Siglas y acrónimos	13
Puntos clave	15
Key Points	17
Datos generales	19
Nombre de la tecnología	19
Compañía elaboradora o que comercializa la tecnología	19
Breve descripción de la tecnología	19
Población diana	23
Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología	23
Área de especialización/abordaje	24
Dirección web de los documentos publicados	24
Desarrollo y uso de la tecnología	25
Grado de desarrollo de la tecnología	25
Tipo y uso de la tecnología	25
Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología	25
Relación con tecnologías previas	26
Tecnología en uso actual y opciones alternativas	26
Aportación de la nueva tecnología en relación con la tecnología en uso actual	27
Licencia, reintegro de gastos y otras autorizaciones	27
Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que se aplica	29
Incidencia/Prevalencia	29
Carga de la enfermedad	29
Requerimientos para usar la tecnología	31
Requerimiento de infraestructura y formación	31
Coste y precio unitario	32
Evidencia localizada	33
Resultados de la búsqueda	33

Características de los estudios incluidos	33
<i>Ensayo clínico aleatorizado paralelo y doble ciego</i>	34
<i>Estudios piloto de casos</i>	34
Riesgo de sesgo de los estudios incluidos	35
Riesgos y seguridad	39
Eficacia y Efectividad	43
Descripción y análisis de resultados	43
Evaluación económica	45
Descripción y análisis de resultados	45
Impactos	47
Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología	47
Impacto económico de la tecnología	47
Impacto en la organización de la tecnología	47
Impacto en salud	48
Difusión e introducción esperada de la tecnología	49
Investigaciones en curso y recomendaciones	51
Investigación en curso	51
Recomendaciones extraídas de guías y directrices	51
Referencias	55
Anexos	59
Anexo 1. Metodología empleada	59
Anexo 2. Características técnicas del Starstim	61
Anexo 3. Estrategia de búsqueda	65
Anexo 4. Diagrama de flujo	68
Anexo 5. Estudios excluidos	69
Anexo 6. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos	70
Anexo 7. Grados de recomendaciones del Manual de Práctica Clínica en Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología (SEN)	81

Índice de tablas

Tabla 1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	33
Tabla 2. Características de los estudios incluidos	37
Tabla 3. Principales resultados obtenidos en los estudios incluidos	40
Tabla 4. Estudios en marcha sobre tDCS en epilepsia farmacorresistente con diferentes dispositivos	51
Tabla 5. Criterios de selección de estudios	59
Tabla 6. Características	61
Tabla 7. HARDWARE: Especificaciones	61
Tabla 8. HARDWARE: Especificaciones de EEG	63
Tabla 9. HARDWARE: Especificaciones del acelerómetro	63
Tabla 10. Software	63
Tabla 11. SOFTWARE: Especificaciones de EEG	64
Tabla 12. Auriculares	65
Tabla 13. Grados de recomendación de la Sociedad Española de Neurología (SEN)	81

Índice de figuras

Figura 1. Dispositivo de estimulación transcraneal de corriente directa Starstim8®.	22
Figura 2. Materiales (gorro de neopreno, Starstim® 8, clip para oreja, gel Sigma, cargador, juego de cables, NGPistim y jeringa).	22
Figura 3. Evaluación del riesgo de sesgo del estudio de Rezakhani, 2022 con instrumento RoB-2.	35

Siglas y acrónimos

CBZ	Carbamazepina
Cz	Punto central en la parte superior del cráneo
DZP	Diazepam
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECNA	Ensayo clínico no aleatorizado
EEG	Electroencefalograma
EFR	Epilepsia farmacorresistente
ENV	Estimulación del nervio vago
ESL	Eslicarbazepina
ESM	Etosuximida
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
EE.UU.	Estados Unidos
FAE	Fármacos antiepilépticos
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GBP	Gabapentina
H	Hombre
ILAE	Liga Internacional contra la Epilepsia
LSL	Lab Streaming Layer
LCM	Lacosamida
LTG	Lamotrigina
LEV	Levetiracetam
mA	Miliamperios

M	Mujer
MDZ	Midazolam
NR	No respondedores
OXC	Oxcarbazepina
PB	Fenobarbital
PER	Perampanel
PGB	Pregabalina
PRM	Primidona
PHT	Fenitoína
R	Respondedores
RUF	Rufinamida
Ohm	Unidad de medida de resistencia eléctrica
OMS	Organización mundial de la salud
QoL	Quality of Life
SEN	Sociedad Española de Neurología
SESCS	Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud
SNR	Sistema de neuroestimulación receptiva (del inglés, <i>responsive neurostimulator system RNS®</i>)
tACS	Estimulación Transcraneal por Corriente Alterna
tDCS	Estimulación Transcraneal por Corriente Directa
TGB	Tiagabina
TPM	Topiramato
VPA	Valproato
ZNS	Zonisamida

Puntos clave

- La epilepsia es un problema neurológico que afecta, aproximadamente 50 millones de personas según la Organización Mundial de la Salud (OMS). La epilepsia supone la tercera causa más frecuente de atención neurológica en los servicios de urgencias en el contexto español. Se calcula que entre el 8-33% de las epilepsias son farmacorresistentes.
- Las complicaciones derivadas del padecimiento de una epilepsia incluyen lesiones físicas a raíz de caídas, mordidas autoinfligidas y accidentes por conducir u operar maquinaria durante las crisis convulsivas. Otros problemas relacionados incluyen broncoaspiración y alteraciones cognitivas. La comorbilidad cognitiva (discapacidad intelectual) y conductual (problemas neuroconductuales) son más frecuentes entre la población infantil farmacorresistente y en aquellas personas con una alta carga de convulsiones.
- Los dispositivos de estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) son tecnologías sanitarias que se utilizan para aplicar una corriente eléctrica de baja intensidad de manera localizada en el cuero cabelludo, con el propósito de modular la excitabilidad neuronal en el cerebro.
- La tDCS, en combinación con el tratamiento habitual -fármacos-, representan una alternativa terapéutica prometedora que podría mejorar el control de las crisis epilépticas de los pacientes que no son candidatos a cirugía cerebral, contribuyendo a mejorar su calidad de vida y la de sus familiares.
- El dispositivo Starstim®, desarrollado por Neuroelectronics, es un dispositivo que combina la tDCS de alta definición con la adquisición simultánea de datos de electroencefalografía (EEG).
- La revisión de la evidencia científica ha identificado sólo un ensayo clínico aleatorizado con 20 pacientes que usaron el dispositivo Starstim8® para la intervención de tDCS. En este estudio se obtuvo una reducción de las convulsiones del 75.32% a las dos

semanas, de 56.47% al mes y de 35.23% a los dos meses. Además, se identificaron dos estudios piloto de casos en los que se observó una reducción media entre el 44%-50% de la frecuencia de las convulsiones en el 50% de los participantes.

- Los efectos adversos de la tDCS con el Starstim8® estuvieron relacionados fundamentalmente con picazón en el cuero cabelludo y mareos al inicio de la estimulación. Los dos estudios piloto registraron casos de aumentos transitorios en la frecuencia de las convulsiones que posteriormente volvieron a sus estados iniciales.
- Se requiere evidencia más sólida, proveniente de ensayos clínicos con muestras considerablemente más amplias y seguimientos prolongados, en los que se evalué la seguridad y eficacia de estos métodos en el tratamiento de las crisis epilépticas en pacientes que padecen epilepsia refractaria o farmacorresistente. Estos ensayos han de incorporar el uso del dispositivo de neuroestimulación Starstim®, junto con un análisis comparativo con otros dispositivos similares de otros fabricantes, como una parte complementaria del tratamiento convencional.

Key Points

- Epilepsy is a neurological problem that affects approximately 50 million people according to the World Health Organisation (WHO). Epilepsy is the third most frequent cause of neurological care in emergency departments in Spain. It is estimated that between 8-33% of epilepsies are drug-resistant.
- Complications of having epilepsy include physical injuries from falls, self-inflicted bites, and accidents from driving or operating machinery during seizures. Other related problems include bronchial aspiration and cognitive impairment. Cognitive (intellectual disability) and behavioural (neurobehavioural problems) comorbidity are more common in the drug-resistant paediatric population and in those with a high seizure burden.
- Transcranial direct current stimulation (tDCS) devices are health technologies that are used to apply a low-intensity electrical current in a located manner to the scalp, with the purpose of modulating neuronal excitability in the brain.
- tDCS, in combination with standard treatment - drugs - represents a promising therapeutic alternative that could improve seizure control in patients who are not candidates for brain surgery, helping to improve their quality of life and that of their families.
- The Starstim® device, developed by Neuroelectronics, is a device that combines high definition tDCS with simultaneous acquisition of electroencephalography (EEG) data.
- The review of the scientific evidence has identified only one randomised clinical trial with 20 patients using the Starstim8® device for tDCS intervention. In this study, a seizure reduction of 75.32% at two weeks, 56.47% at one month and 35.23% at two months was obtained. In addition, two pilot case studies were identified in which a mean reduction of 44%-50% in seizure frequency was observed in 50% of participants.

- Adverse effects of tDCS with Starstim8® were primarily related to scalp itching and dizziness at the onset of stimulation. The two pilot studies recorded cases of transient increases in frequency of seizures that later returned to baseline.
- More robust evidence is required from clinical trials with significantly larger sample sizes and longer follow-ups to assess the safety and efficacy of these methods in the treatment of seizures in patients with refractory or drug-resistant epilepsy. These trials should incorporate the use of the Starstim® neurostimulation device, along with other devices, as part of conventional adjunctive treatment.

Datos generales

Nombre de la tecnología

El nombre del dispositivo de estimulación por corriente directa en estudio en esta ficha de evaluación de tecnología nuevas y emergentes, es el Starstim®.

Compañía elaboradora o que comercializa la tecnología

Actualmente, el Starstim®. está comercializado por Neuroelectrics. Esta compañía tiene su sede principal en Barcelona, España, siendo esta la sede de la comercialización del dispositivo Starstim® en Europa. En Estados Unidos, la comercialización se hace a través de Neuroelectrics Corporation en Cambridge, Massachusetts.

Breve descripción de la tecnología

Los sistemas de neuroestimulación, ofrecen la posibilidad de actuar sobre los focos epilépticos para reducir las crisis convulsivas, además de permitir monitorizar la actividad cerebral y, en algunos sistemas en desarrollo, responder con pequeños impulsos eléctricos, a fin de interrumpir la actividad anómala y normalizar la actividad cerebral antes de que la persona desarrolle una crisis [1]. Por tanto, se considera la neuroestimulación una alternativa potencialmente capaz de ofrecer buenos resultados en aquellos pacientes que padecen epilepsia y que no han respondido adecuadamente a los tratamientos farmacológicos.

La tDCS es un procedimiento no invasivo de estimulación cerebral que consiste en aplicar una corriente débil (1-2 mA) a través del cráneo (cuero cabelludo, hueso, corteza cerebral) mediante electrodos superficiales colocados en la cabeza. El objetivo de esta tecnología es modular la excitabilidad cerebral mediante despolarización o hiperpolarización subumbral de la membrana. En términos generales, se asume que el campo eléctrico bajo el ánodo produce un efecto excitador, mientras que el que está bajo el cátodo es predominantemente inhibitorio,

por ello en la epilepsia, la región diana debe estar en el campo de un cátodo para lograr disminuir la hiperexcitabilidad cortical [2].

El dispositivo Starstim®, desarrollado por Neuroelectronics, es un dispositivo que combina la estimulación cerebral transcraneal de alta definición (más precisa y focal) a través de los electrodos designados para estimular siguiendo un montaje determinado, con la adquisición simultánea de datos de electroencefalografía (EEG) por los restantes electrodos, centrándose en la neuroestimulación y el monitoreo cerebral [3].

Características Principales:

1. **Estimulación Transcraneal Precisa:** Starstim® permite la administración controlada y precisa (alta definición) de la estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS) para la modulación cerebral no invasiva.
2. **Registro EEG Simultáneo:** Además de la estimulación, el dispositivo facilita la adquisición simultánea de datos de EEG, lo que permite la monitorización en tiempo real de la actividad cerebral durante y después de las sesiones de estimulación.
3. **Electrodos Configurables:** Starstim® ofrece versatilidad en la disposición de electrodos para la estimulación y el registro EEG, lo que permite adaptarse a las necesidades específicas de cada usuario o investigación.
4. **Software de apoyo:** El sistema está respaldado por un software especializado que permite configurar protocolos de estimulación, visualizar y analizar datos EEG, y realizar un seguimiento detallado de los efectos de la estimulación cerebral.

Procedimiento de uso:

El uso del dispositivo Starstim® involucra una serie de pasos secuenciales. Comienza con la colocación de electrodos en áreas específicas del cerebro. Para la colocación de los electrodos, se pondrá el gorro en la cabeza haciendo coincidir el vértice de la cabeza con la posición Cz (Parte superior del cráneo o la “coronilla”). Luego se conectarán los cables, el clip de referencia en la oreja y el dispositivo Startim (Neuroelectronics Control Box, NECBOX) en la parte de atrás del gorro. Posteriormente se medirá la impedancia. Si los valores de impedancia están por debajo de 10 kOhm, el contacto eléctrico es bueno. Sin embargo, si es superior a 20kOhm, se debe mejorar el contacto eléctrico de ese canal. Para ello, en los electrodos que hayan reflejado

alta impedancia se aplicará gel fisiológico o solución salina sobre el cuero cabelludo. Posteriormente, se sigue con la configuración de parámetros de estimulación a través del software especializado. Durante la sesión, el Starstim® administra la tDCS mientras simultáneamente registra la actividad cerebral mediante EEG a través de los restantes electrodos..

Los datos recopilados se analizan para evaluar los efectos de la estimulación, permitiendo ajustes en los protocolos según sea necesario. Este proceso integrado tiene como objetivo ofrecer un control preciso y flexible, facilitando la modulación de la actividad cerebral de manera adaptable a diferentes necesidades de estudio o tratamiento.

Aplicaciones y Usos:

- **Investigación científica:** Starstim® brinda a los investigadores herramientas para estudiar la plasticidad cerebral, la modulación de la actividad cerebral y los efectos de la estimulación en diversas áreas cerebrales.
- **Aplicaciones clínicas potenciales:** Podría ser útil en contextos clínicos para explorar la utilidad de las terapias no invasivas en trastornos neurológicos y psiquiátricos resistentes a los fármacos, así como en la rehabilitación neurológica.

Las características técnicas del dispositivo Starstim® pueden verse en detalle en el anexo 2.

Figura 1. Dispositivo de estimulación transcraneal de corriente directa Starstim8®.



Fuente: Neuroelectronics

Figura 2. Materiales (gorro de neopreno, Starstim® 8, clip para oreja, gel Sigma, cargador, juego de cables, NGPistim y jeringa).



Fuente: Neuroelectronics. *Multichannel stimulation: a step-by-step guide*

Población diana

La tecnología evaluada en la presente ficha de evaluación de tecnologías nuevas y emergentes está dirigida a pacientes con epilepsia focal que no responden a los tratamientos convencionales con medicamentos antiepilépticos, lo que se conoce como epilepsia farmacorresistente. Esta tecnología podría ofrecer una opción viable para aquellos pacientes que no son candidatos para la cirugía cerebral, ya sea debido a contraindicaciones médicas, riesgos quirúrgicos elevados o la localización inaccesible de la zona epiléptica.

En la epilepsia focal, las crisis epilépticas se originan en una región específica del cerebro, y los tratamientos farmacológicos pueden no ser efectivos para controlar completamente estas crisis en todos los pacientes. Por lo tanto, existe una necesidad clara de nuevas opciones terapéuticas que aborden este desafío clínico.

Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

La epilepsia es un trastorno del sistema nervioso central en el que el balance excitación-inhibición de la actividad cerebral normal se altera, lo que resulta en una hiperexcitabilidad cortical que se manifiesta en crisis convulsivas con una fenomenología variada, desde convulsiones tónicas o tónico-clónicas con predominio sobre la actividad muscular, hasta períodos de comportamiento anómalo, sensaciones inusuales, y en ocasiones, pérdida de la consciencia [4,5]. Las causas de la epilepsia suelen ser múltiples, aunque entre las más comunes se encuentran las lesiones estructurales como las derivadas de malformaciones, traumatismos o tumores (reflejada en técnicas de neuroimagen, concordante en las alteraciones de EEG y semiología de las crisis); la genética (anomalía genética patogénica o existencia de algún miembro en la historia familiar con epilepsia); las infecciones (lesión cerebral provocada por neurocisticercosis, por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), toxoplasmosis cerebral); causas metabólicas (producida por un defecto metabólico genético o adquirido); alteraciones del sistema inmune (p.ej., encefalitis límbica) y de causas desconocidas, (cuando no se explique por ninguna de las comentadas anteriormente) [5].

El padecimiento de la epilepsia se asocia a un mayor riesgo de problemas físicos, tales como fracturas y hematomas a causa de los

traumatismos relacionados con las convulsiones, así como de un incremento en el riesgo de muerte prematura [6].

Las crisis epilépticas se manifiestan por la aparición de signos y/o síntomas clínicos secundarios provocados por una actividad cerebral transitoria anormalmente excesiva o sincrónica [7]. Éstas se clasifican atendiendo a su origen, presencia o ausencia de síntomas motores y a la afectación o no del nivel de consciencia. Además, se categorizan en crisis de tipo focal (la convulsión sólo afecta a una pequeña parte del cerebro), generalizada (afectan a ambos lados del cerebro), de inicio desconocido (evidencia insuficiente para categorizarla focal o generalizada) y en crisis focales con evolución tónico-clínica bilateral, referenciadas anteriormente en la literatura como “crisis parcial con generalización secundaria” [5].

Alrededor de un 60-70% de las personas con epilepsia son tratadas con tratamiento farmacológico. No obstante, hasta un tercio de éstas continúan presentando crisis pese a los fármacos antiepilépticos disponibles. La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, del inglés *International League Against Epilepsy*) define como epilepsia refractaria a fármacos antiepilépticos o epilepsia farmacorresistente (EFR), aquella en la que “ha fracasado el ensayo terapéutico con dos fármacos antiepilépticos (en monoterapia o en combinación), que han sido bien tolerados y adecuadamente seleccionados y empleados, para conseguir el cese de crisis, mantenida en el tiempo” [7]. Esta clasificación se basa en estudios que muestran que, cuando fallan dos fármacos antiepilépticos, la posibilidad de una respuesta completa con nuevos intentos terapéuticos se reduce sustancialmente [5].

Por ello, el control adecuado de las convulsiones es fundamental para el tratamiento de la epilepsia.

Área de especialización/abordaje

Neurofisiología, neurología y neurocirugía.

Dirección web de los documentos publicados

No se ha encontrado ninguna información en formato web publicada por una agencia de evaluación relacionada con esta tecnología.

Desarrollo y uso de la tecnología

Grado de desarrollo de la tecnología

De acuerdo con la empresa que lo comercializa, el dispositivo Starstim® de Neuroelectrics representa un avance significativo en neurotecnología al combinar la estimulación cerebral transcraneal por corriente directa (tDCS) con la adquisición simultánea de datos de electroencefalografía (EEG). Esto permite tanto la modulación precisa de la actividad cerebral como el monitoreo en tiempo real de la actividad neuronal. Un rasgo a destacar del Starstim® es la posibilidad de ofrecer una configuración de electrodos adaptable y flexible, permitiendo una aplicación específica en áreas cerebrales de interés. Respaldado por un software especializado, el dispositivo facilita la estimulación controlada y también permite el análisis detallado de la actividad cerebral registrada, abriendo posibilidades para la investigación y el tratamiento de condiciones neurológicas y psiquiátricas [3].

Hasta el momento, este dispositivo no cuenta con marcado CE para su comercialización. Sólo tiene aprobación por la FDA para su uso en investigación.

Tipo y uso de la tecnología

El Starstim® es una tecnología de uso terapéutico y su objetivo es reducir la frecuencia e intensidad de las convulsiones causadas por la EFR (entendiéndose por refractaria o farmacorresistente la no respuesta del paciente ante dos o más tratamientos farmacológicos antiepilépticos).

Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología

De implementarse, el ámbito de aplicación de esta tecnología sería en hospitales terciarios, en el ámbito de la neurofisiología, la neurología y la neurocirugía.

Relación con tecnologías previas

El uso del Starstim® podría ser complementario al tratamiento habitual, para el control de las convulsiones en personas que padecen epilepsia resistente al tratamiento farmacológico.

Tecnología en uso actual y opciones alternativas

De acuerdo con la sociedad Española de Neurología, existen varios tipos de tratamientos para el control de las convulsiones en población con epilepsia farmacorresistente como pueden ser [3,7]:

Los fármacos antiepilépticos (FAE) se dividen en dos categorías: FAE clásicos, cuyos rangos farmacológicos son conocidos, como el fenobarbital (PB), la fenitoína (PHT), la carbamazepina (CBZ), la primidona (PRM), el valproato (VPA) y la etosuximida (ESM); y FAE de nueva generación, que incluyen la gabapentina (GBP), la pregabalina (PGB), la lacosamida (LCM), la lamotrigina (LTG), el levetiracetam (LEV), la oxcarbazepina (OXC), la rufinamida (RUF), la tiagabina (TGB), el topiramato (TPM), la zonisamida (ZNS), la eslicarbazepina (ESL) y el perampanel (PER). En el caso de estos últimos, los rangos de referencia, así como la dosis mínima eficaz o la dosis máxima tolerada, son conocidos en menor medida o es desconocida. Según la Agencia Europea del Medicamento, los FAE con versiones genéricas aprobados son: CBZ, GBP, LTG, LEV, PGB, OXC, TPM, LCM, ZNS.

En el caso de las crisis sintomáticas, el tratamiento para las crisis agudas se basa en: carbamazepina, fenobarbital (PB), fenitoína (PHT) y ácido valproico (VPA). Para el control inicial se recomienda lorazepam (CZP), midazolam (MDZ) o diazepam (DZP). En estados epilépticos convulsivos el tratamiento farmacológico recomendado es: Diazepam, clonazepam, midazolam y lorazepam. En estados epilépticos convulsivos (FAE de segunda línea): fenitoína (PHT), lacosamida (LCM), levetiracetam (LEV), fenobarbital (PB) y en estados epilépticos refractarios: Midazolam, propofol, tiopental y pentobarbital. La vía de administración puede ser oral, bucal, intravenosa, intramuscular y rectal [5,8].

En el caso de no existir respuesta al tratamiento farmacológico, algunas alternativas para el tratamiento de la epilepsia refractaria o farmacorresistente son: la politerapia racional, que consiste en una combinación de diferentes FAE para aumentar el mecanismo de acción

de los medicamentos [9]; la cirugía, que consiste en la eliminación o disminución de las crisis epilépticas, resecando o desconectando la zona epileptógena [9] o las cirugías mínimamente invasivas como la Radiocirugía estereotáctica [10], la Termocoagulación por radiofrecuencia [11] o la Terapia térmica intersticial con láser [12]. Además, también existen técnicas no quirúrgicas de neuroestimulación para tratar la epilepsia farmacorresistente siendo algunas de ellas: la estimulación del nervio vago (ENV)[7], la estimulación magnética transcraneal (EMT) y la estimulación eléctrica transcraneal [1,13,14]. Finalmente, otro tipo de tratamiento son las dietas cetogénicas o la inmunoterapia [5].

Aportación de la nueva tecnología en relación con la tecnología en uso actual

El Starstim® en combinación con la tecnología de uso actual, podría mejorar el control de las crisis epilépticas, en pacientes refractarios o farmacorresistentes, que no son candidatos a la cirugía cerebral.

Además, este sistema podría minimizar los efectos adversos asociados a otros tratamientos, favoreciendo una mejor calidad de vida de los pacientes y sus familiares.

De otra parte, la incorporación del sistema Starstim® en combinación con las tecnologías actuales para el manejo de la epilepsia podría ofrecer una serie de beneficios significativos para el sistema sanitario en su conjunto. En primer lugar, al proporcionar una opción terapéutica adicional para pacientes con epilepsia refractaria o farmacorresistente que no son candidatos para la cirugía cerebral, este sistema podría ayudar a reducir la carga de enfermedad en este grupo de pacientes. Esto podría traducirse en una disminución en la necesidad de ingresos hospitalarios prolongados, consultas médicas repetidas y tratamientos farmacológicos costosos y potencialmente ineficaces.

Licencia, reintegro de gastos y otras autorizaciones

Por el momento, el Starstim® no dispone de autorización CE de la Unión Europea (ni en personas adultas ni en menores). El dispositivo Starstim® de Neuroelectrics cuenta con la aprobación de la FDA sólo para su uso en investigación.

Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que se aplica

Incidencia/Prevalencia

Según los últimos datos ofrecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) la epilepsia afecta a unos 50 millones de personas a nivel mundial y es la segunda enfermedad neurológica más común entre la población[6]. Por un lado, con respecto a la incidencia mundial, entre 24 y 53 casos nuevos surgen anualmente cada 100 000 personas y por otro lado, la prevalencia varía entre el 0 % y el 1.4% de la población según el país o región siendo los grupos edad que más incidencia tienen los adolescentes y ancianos [15].

Por otra parte, en Europa, la OMS calcula que existen alrededor de 6 millones de personas que padecen epilepsia , con una prevalencia de 8.2 por cada 1000 personas y una incidencia de 300 000 casos nuevos anualmente [15,16]. Asimismo, estima que un 3% de la población podría padecer epilepsia en algún momento de su vida según datos de la Sociedad Española de Neurología. Atendiendo a los grupos de edad, en torno a un 25 % de casos son menores de 15 años, un 20% a personas mayores de 65 años y un 5.5 % a niños y adolescentes[16].

Concretamente en España se estima que 400.000 personas padecen epilepsia y alrededor de 100 000bpersonas sufren epilepsia farmacorresistente. Su prevalencia se encuentra entre el 0.7% y el 0.8% de casos, detectándose anualmente unos 20 000 casos nuevos [15].

Carga de la enfermedad

La epilepsia supone la tercera causa más frecuente de atención neurológica en los servicios de urgencias en el contexto español [17,18]. Hay que destacar que el ingreso o la morbilidad de los pacientes con epilepsia no sólo ocurren por la presencia de crisis epilépticas, sino también por factores de riesgo asociados a éstas (p.ej., caídas o desvanecimientos asociados a los efectos secundarios de la medicación).

Según datos de la Sociedad Española de Neurología en el año 2019, en España padecen epilepsia unas 400.000 personas. Cada año se detectan entre 12.400 y 22.000 nuevos casos. Aunque afecta a todos los grupos de edad, su incidencia es mayor en niños, adolescentes y ancianos. En España existen unos 100.000 pacientes con epilepsia farmacorresistente[16].

El 50% de los pacientes con epilepsia viven estigmatizados, su expectativa de vida está reducida entre 2 y 10 años, y su tasa de mortalidad es 2-3 veces mayor que la de la población general. Además, el 60% de los pacientes asocian trastornos psiquiátricos, neurológicos o intelectuales, lo que hace que el número de pacientes con discapacidad por epilepsia en edad activa en España sea superior a las 26.000 personas.

Respecto al impacto socioeconómico de la epilepsia, los ingresos hospitalarios por epilepsia suponen 35 pacientes por cada 100 000 enfermos dados de alta en un hospital. El total del coste medio de recursos anual de un paciente farmacorresistente en España es de 6 935 euros. El coste total de la epilepsia prevalente según datos del año 2000 podía suponer alrededor del 5% del presupuesto total de Sanidad [19]. Por el momento, no se cuenta con más datos actualizados sobre el impacto socioeconómico de la epilepsia.

Las personas con EFR son un subgrupo de pacientes con una epilepsia no controlada que tiene más riesgo de padecer exclusión social y laboral, accidentes y muerte prematura, así como una peor calidad de vida. Por ese motivo, es importante definir cuándo un paciente es farmacorresistente, a fin de poder beneficiarse de otros tratamientos que no son necesariamente farmacológicos [1,5]

La epilepsia tiene repercusiones para el propio paciente y para la familia, especialmente en el caso de los menores con EFR. Además, los problemas médicos y sociales derivados de las crisis recurrentes, morbilidad asociada, efectos secundarios de la medicación, el estigma social asociado, entre otros, presentan un alto impacto para el sistema sociosanitario [17].

Requerimientos para usar la tecnología

Requerimiento de infraestructura y formación

El uso del Starstim® requiere de formación a los profesionales especialistas que lo apliquen, con el fin de asegurar una adecuada implantación del sistema [3]. En la página web de la compañía distribuidora Neuroelectrics, se detalla la siguiente información: El dispositivo Starstim® de Neuroelectrics es un sistema avanzado de estimulación y registro cerebral que combina la estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS) con la adquisición de datos EEG. Los requerimientos de infraestructura y formación para su uso efectivo pueden incluir:

- **Infraestructura:**
 - Dispositivo Starstim®, que incluye el hardware de estimulación y los electrodos necesarios para la estimulación y el registro EEG.
 - Es necesario contar con un ordenador u otro dispositivo compatible con el software Starstim® proporcionado por Neuroelectrics para controlar el dispositivo, configurar sesiones de estimulación y registrar los datos EEG.
 - Al igual que con otras técnicas de estimulación cerebral no invasiva, se recomienda realizar las sesiones en un ambiente clínico controlado, preferiblemente bajo supervisión médica.
- **Formación y Personal:**
 - Se requiere formación específica sobre el uso del dispositivo Starstim, incluyendo su funcionamiento, ajustes de estimulación, configuración de electrodos y análisis de datos registrados.

- El personal debe recibir capacitación en el software asociado al dispositivo para operar el sistema, configurar protocolos de estimulación y analizar los datos EEG obtenidos.
- Se requiere una comprensión sólida de los principios de EEG y neuroestimulación para interpretar adecuadamente los datos registrados y administrar las sesiones de estimulación de manera segura y efectiva.
- El personal debe estar capacitado para interpretar los resultados del registro EEG y analizar los efectos de la estimulación, así como para ajustar los parámetros de acuerdo con las necesidades clínicas del paciente. Tanto la prescripción de la estimulación y sus parámetros, la valoración clínica de los resultados y la supervisión del proceso, han de estar a cargo de un médico con formación sólida en EEG y estimulación cerebral no invasiva.

Coste y precio unitario

El coste asociado al Starstim® no está disponible en la web de Neuroelectrics (<https://www.neuroelectrics.com/solutions/starstim>). De acuerdo a una consulta sobre su coste en octubre de 2023, realizada a la empresa proveedora, el precio del Starstim para uso de investigación en el mercado europeo depende del modelo y de la garantía esto puede ser entre €7.000 y €45.000. Con garantía entre €8.000 y €50.000.

Evidencia localizada

Resultados de la búsqueda

La metodología empleada para la elaboración de esta ficha de tecnología nueva y emergente se encuentra en el anexo 1. La estrategia de búsqueda se puede consultar en el anexo 3. En la Tabla 1 se describen los resultados obtenidos en cada una de las bases de datos consultadas.

Tabla 1. Resultados de la búsqueda bibliográfica			
Base de datos (plataforma)	Fecha inicial	Fecha de acceso	Nº de resultados
Medline (Ovid)	1946	29/08/2023	62
EMBASE (Elsevier)	1972	29/08/2023	141
International HTA Database	1996	29/08/2023	0
CINAHL (Ebsco)	1937	29/08/2023	13
TOTAL			216
Duplicados (tras fusionar las búsquedas)			60
TOTAL, sin duplicados			156

Inicialmente se localizaron 216 referencias bibliográficas, 156 una vez eliminados los duplicados, de los que fueron seleccionados 9 estudios a partir de la lectura de título y abstract. Tras la lectura de texto completo, se incluyeron 3 estudios, 2 estudios piloto de casos [20,21] y un ensayo clínico, aleatorizado, paralelo y doble ciego [22]. El anexo 4 muestra el diagrama de las referencias bibliográficas y los estudios seleccionados, incluidos y excluidos, a lo largo del proceso de la RS. El listado de los artículos excluidos puede verse en el anexo 5.

Características de los estudios incluidos

A continuación, se muestra una síntesis de las características más relevantes de los estudios seleccionados. En la Tabla 2 se muestran las características de los 3 estudios incluidos.

Ensayo clínico aleatorizado paralelo y doble ciego

El estudio de Rezakhani et al.[22] es el único ECA incluido en la revisión, en el que se incluyeron 20 participantes de 18 a 40 años. Todos tenían diagnóstico de epilepsia refractaria o farmacorresistente y no eran candidatos a cirugía de epilepsia. El área de estimulación se determinó en cada paciente mediante vídeo-EEG (grabación visual de la actividad eléctrica del cerebro) durante 48 días. Se hizo un seguimiento de 3 meses. El dispositivo usado fue el Starstim8®. Se realizó estimulación catódica de alta definición sobre el foco epiléptico durante dos semanas (10 sesiones)

La medida de resultado principal fue la reducción de la frecuencia de las convulsiones. También se evaluó la calidad de vida y una medida de funcionamiento cognitivo, antes, durante y después de la intervención.

Estudios piloto de casos

El estudio piloto de casos de Daoud et al. (2022) [20], incluyó un total de 10 participantes de 12 a 60 años (edad media 29.9 años) de un único hospital. Todos los participantes debían tener un diagnóstico de epilepsia focal resistente a los fármacos, no operable o con fracaso de una cirugía previa de epilepsia, con al menos tres crisis al mes durante el periodo basal. Se identificó zona de estimulación en cada paciente siguiendo un protocolo de tDCS multicanal (utilización de varios electrodos para administrar la corriente eléctrica de manera más focalizada o selectiva en diferentes áreas del cerebro simultáneamente), basado en la zona epileptogénica identificada por la electroencefalografía estereotáctica (SEEG) y modelos de cabeza biofísicos personalizados. El dispositivo usado para realizar estimulación catódica focal fue el Starstim8®.

La medida de resultado principal fue la reducción en la frecuencia de las convulsiones. Los autores también evaluaron el efecto del tDCS sobre la conectividad funcional del cerebro, medida por el EEG. El seguimiento fue de 2 meses.

El estudio de Kaye et al. (2022) [21] incluyó 20 participantes entre 9 y 56 años, 11 de los cuales fueron adultos y 9 niños (10 hombres y 10 mujeres) provenientes de dos hospitales. Se incluyeron a pacientes con epilepsia focal farmacorresistente, con al menos una zona epileptógena desde la cual se originaban el 80% de las crisis. Se utilizó un algoritmo informático personalizado (Stimweaver, Neuroelectronics, Cambridge, MA) para determinar la colocación de los ocho electrodos en cada paciente y proceder a la tDCS catódica. El dispositivo usado fue el Starstim8®. El

seguimiento fue de dos meses y sólo en 12 pacientes se administraron 4 semanas adicionales.

La medida de resultado principal fue la reducción en la frecuencia de las convulsiones. Se observaron otros aspectos como semiología de las convulsiones o diferencias entre centros y grupos de edad.

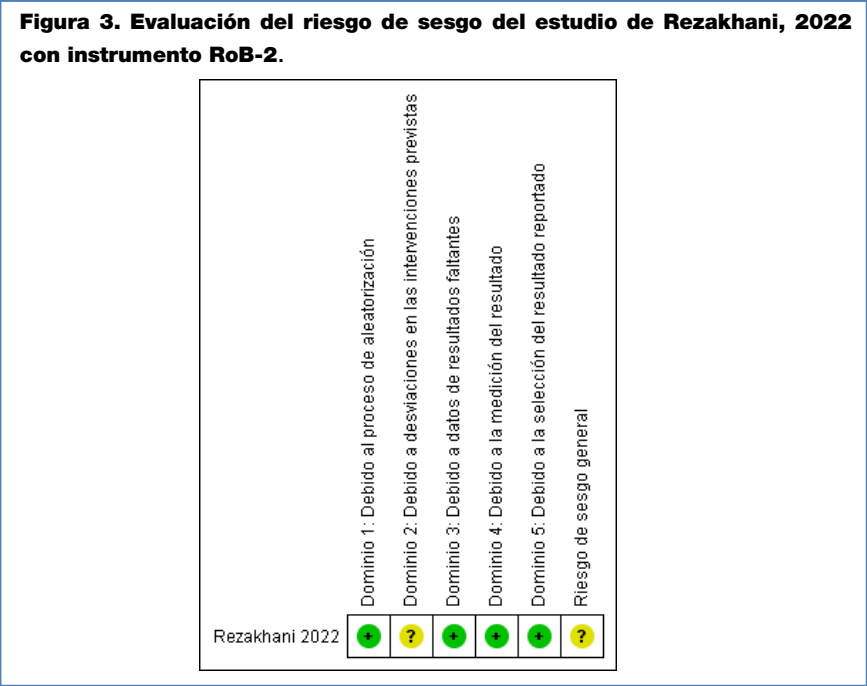
Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Ensayo clínico aleatorizado paralelo

La valoración de la calidad metodológica del ECA paralelo y doble ciego de Rezakhani et al. (2022) [22], se hizo con la herramienta de la Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo de los ECA, la RoB-2[23]. La evaluación completa de este estudio se encuentra disponible en el anexo 6 [23].

En el dominio 2, relacionado con las desviaciones de las intervenciones previstas, se ha puntuado como riesgo incierto, el cegamiento de las personas que realizan la intervención (2.2), ya que los únicos cegados fueron los pacientes y el médico evaluador (quien monitorea intervención y efectos adversos). La valoración global de este estudio se mantiene como riesgo incierto.

Figura 3. Evaluación del riesgo de sesgo del estudio de Rezakhani, 2022 con instrumento RoB-2.



Estudios piloto de casos

La valoración de la calidad metodológica de los dos estudios piloto de casos [20,21] se hizo con la lista de comprobación para series de casos del Instituto Joana Briggs[24]. La evaluación de cada estudio puede verse en el anexo 6. En ambos estudios se obtuvo una valoración de poco claro, en 3 de los 10 criterios de esta lista de comprobación. En concreto en las preguntas sobre si los casos incluidos fueron consecutivos (criterio 4), si se registraron todos los casos que deberían haber sido parte del estudio o si, por alguna razón, algunos participantes fueron excluidos o no se incluyeron en el análisis (criterio 5), y en la pregunta que indaga sobre la exhaustividad con la que se presentó la información demográfica relacionada con las centros involucrados en el estudio, lo que podía incluir datos sobre la ubicación geográfica, el tipo de población atendida, características sociodemográficas de los pacientes, entre otros detalles relevantes para comprender el contexto en el que se desarrolló el estudio (criterio 9). El resto de los criterios de esta lista de comprobación se valoraron positivamente, por lo que estos dos estudios se consideran de calidad: satisfactoria.

Tabla 2. Características de los estudios incluidos

Auto, año, país	Diseño	Intervención	Área de estimulación	Protocolo de estimulación	Dispositivo TDCS	Intensidad de corriente directa	Población	Comparador	Medidas de resultado	Seguimiento	Escalas/ Métodos de evaluación	Conflicto de interés
Kaye, 2023. Estados Unidos	Estudio piloto abierto en dos centros	tDCS multifocal (Catódica)	RFE. Personalizado. Se empleó un algoritmo informático (Stimweaver, Neuroelectronics, Cambridge, MA) para posicionar ocho electrodos.	10 sesiones de 21 minutos (con un periodo de 30 segundos de subida y 30 segundos de bajada) de estimulación catódica durante 2 semanas (10 días consecutivos).	Starstim 8® (Neuroelectronics, Cambridge, MA)	1.884 mA.	20 participantes. Entre 9 y 56 años. 11 adultos (5 H y 6 M) y 9 niños (5 H y 4 M menores de 18 años).	Sin grupo control o sham	Cambio en la frecuencia de las crisis epilépticas	8 semanas y sólo en 12 pacientes 4 semanas adicionales	Diario de crisis epilépticas y registro diario de efectos adversos	Algunos autores declaran importantes conflictos de interés ¹
Daoud, 2022. Francia	Estudio piloto abierto prospectivo en un único centro	tDCS Multicanal personalizada, multisesión y estereotáctica	RFE. Se personalizó para apuntar al área epileptogénica de cada paciente según lo definido por las grabaciones del SEEG (dispositivo para registrar la actividad cerebral)	3 ciclos (un ciclo cada 2 meses) de estimulación. Cada ciclo consistió en 5 días consecutivos en los que los pacientes recibieron TDCS diariamente en 2 sesiones de 20 min separadas por 20 min	Starstim 8®, Neuroelectronics	1,884 mA (en valor absoluto) y una corriente máxima total inyectada de: 2,0 mA	10 participantes (7 H y 3 M). Edad media 29.9 años Edad: 12-60 años	Sin grupo control o sham	Cambio en la frecuencia de las crisis epilépticas	2 meses	Diario de crisis epilépticas y registro de efectos adversos	Los autores declaran que no tienen ningún tipo de conflicto de interés

Tabla 2. Características de los estudios incluidos

Auto, año, país	Diseño	Intervención	Área de estimulación	Protocolo de estimulación	Dispositivo TDCS	Intensidad de corriente directa	Población	Comparador	Medidas de resultado	Seguimiento	Escalas/ Métodos de evaluación	Conflicto de interés
Rezakhani, 2022. Iran	Ensayo clínico aleatorizado paralelo y doble ciego	HD-tDCS (Catódica)	RFE. El área de estimulación se determinó mediante vídeo de monitorización EEG	10 pacientes recibieron HD-TDCS catódica dirigida a la zona de inicio de las convulsiones por 30 minutos durante 2 semanas (5 días consecutivos en cada semana y 10 días en total). 10 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo sham	Starstim8® stimulator Neuroelectronics Corporation.	Se aplicaron 2 mA de corriente continua en la zona de inicio de las convulsiones. Se utilizaron 5 electrodos lo que ayudó a localizar la corriente con mayor precisión	20 pacientes con epilepsia focal farmacoresistente	Sham	Cambio en la frecuencia de las crisis epilépticas	3 meses	Diario de convulsiones Quality of Life in Epilepsy Inventory (QoLIE-89) Montreal Cognitive Assessment scores	Los autores declaran que no tienen ningún tipo de conflicto de interés

EEG: Electroencefalografía **H:** Hombre; **MoCA:** Montreal Cognitive Assessment; **mA:** Milliampere; **M:** Mujer; **QoLIE:** Quality of Life in Epilepsy; **HD:** High definition; **RFE:** Región focal epileptogénica; **tDCS:** Estimulación transcraneal por corriente directa.

¹Los autores R. Salvador, M. C. Biagi, L. Dubreuil-Vall, A. Pascual-Leone, y G. Ruffini tienen vínculos financieros con Neuroelectronics Inc. G. Ruffini es accionista, mientras que R. Salvador, M. C. Biagi y L. Dubreuil-Vall son empleados de la empresa. A. Pascual-Leone tiene conexiones con varias compañías y es inventor en patentes relacionadas con la integración de estimulación magnética transcraneal, electroestimulación y resonancia magnética. A. Rotenberg tiene vínculos con diversas empresas y ha recibido apoyo para la investigación de múltiples organizaciones. Los otros autores declaran no tener conflictos de intereses

Riesgos y seguridad

Todos los estudios incluidos [20–22] reportaron datos de seguridad. En los estudios piloto de casos [20,21] los participantes sólo experimentaron molestias leves como mareos o picores en el cuero cabelludo durante la estimulación. Sólo en algunos casos los pacientes presentaron efectos mayores. De los 20 participantes del estudio de Kaye et al., 2022[21], 3 pacientes experimentaron un aumento del >50% de las convulsiones durante la estimulación y en otro paciente el aumento fue del 35% y persistió durante las 12 semanas del seguimiento. En el caso de Daoud et al. [20], un paciente presentó un aumento moderado y transitorio en la frecuencia de las convulsiones en el primer mes tras los ciclos 2 y 3 en el grupo de los no respondedores (25–50%), pero que volvió a los valores iniciales al final del estudio. En el grupo de los respondedores, un paciente mostró un aumento transitorio en la frecuencia de las convulsiones después del primer ciclo (50%) antes de una reducción significativa de las convulsiones después del segundo y tercer ciclo.

En el ECA paralelo de Rezakhani et al. [22], no se reportaron efectos adversos severos entre los participantes, todos los participantes toleraron la estimulación HD-tDCS sin ninguna reacción adversa.

Tabla 3. Principales resultados obtenidos en los estudios incluidos

	Cambios en crisis epilépticas	Otros resultados	Efectos adversos
Kaye, 2023. Estados Unidos	En los 20 participantes que recibieron al menos una sesión de estimulación, disminución significativa de la frecuencia de las convulsiones tanto durante el periodo de tratamiento de 2 semanas (reducción media del 38% en la frecuencia de las convulsiones; $P = 0.02$), como durante el periodo de seguimiento de dos meses (reducción media del 44%; $P = 0.002$). De los 20 pacientes, ocho (40%) tuvieron al menos una reducción del 50% durante el periodo de seguimiento de 2 meses con una variabilidad apreciable en el cambio de la frecuencia de las crisis.	La respuesta a la tDCS fue heterogénea entre los participantes, y algunos no experimentaron una reducción significativa de las crisis o incluso experimentaron un aumento de las mismas. Esto puede deberse a la incertidumbre sobre la localización del foco epiléptico, a las diferentes pato fisiologías de la epilepsia focal o a la influencia de la estimulación anódica en otras regiones cerebrales potencialmente epileptogénicas.	3 pacientes experimentaron incremento en la frecuencia de las convulsiones del >50% durante la estimulación, en otro paciente el aumento fue de 36% y persistió durante las 12 semanas del seguimiento. El resto solo experimentaron molestias leves en el cuero cabelludo durante la estimulación.
Daoud, 2022. Francia	Primer ciclo: 32% ($\pm 44\%$) Segundo ciclo: 57% ($\pm 31\%$) Tercer ciclo: 48% ($\pm 39\%$) La reducción media de la frecuencia de las convulsiones fue del 48% después del tercer ciclo de tratamiento. Después la última sesión el 50% de participantes alcanzó una reducción mínima del 50%.	Este estudio realizó una medida no invasiva de la conectividad funcional para caracterizar los cambios inducidos por varios ciclos de estimulación. El estudio encontró que tras el periodo de estimulación se había inducido una disminución de la conectividad funcional en los pacientes R en comparación con su primer ciclo de tDCS. Este perfil de disminución acumulada no se observó en los NR.	La mayoría de los participantes sólo informaron efectos secundarios leves, como picazón leve y mareos al comienzo de la estimulación. Se informa de un aumento en la frecuencia de las convulsiones en un paciente en el grupo NR (25–50%), pero que volvió a los valores iniciales al final del estudio. Otro paciente del grupo de los R mostró un aumento transitorio en la frecuencia de las convulsiones después del primer ciclo (50%) antes de una reducción significativa de las convulsiones después del segundo y tercer ciclo.

Tabla 3. Principales resultados obtenidos en los estudios incluidos

	Cambios en crisis epilépticas	Otros resultados	Efectos adversos
	En los R: La reducción en la frecuencia de las convulsiones fue del 74% (mínimo 58,5%, máximo 92%). En los NR: (5/10) se obtuvo una reducción media de la frecuencia de las crisis del 16% ($\pm 36\%$).		
Rezakhani, 2022. Iran	Reducción de la frecuencia de las crisis: en el grupo de tratamiento, respecto al grupo sham, a las 2 semanas: (1.90 ± 0.74 frente a 7.70 ± 2.98; $P \leq 0.05$), 1 mes: (3.70 ± 0.82 frente a 8.50 ± 2.01; $P \leq 0.05$) y 2 meses: (5.70 ± 1.77 frente a 8.80 ± 3.05; $P \leq 0.05$) después de la intervención. El efecto se mantuvo hasta los 3 meses de seguimiento.	MoCA: Aumentó en el grupo de tratamiento después de dos semanas de estimulación en comparación con el grupo placebo (19.9 ± 2.33 frente a 17.70 ± 2.21; $P \leq 0.05$). Sin embargo, la diferencia no fue significativa al mes de seguimiento (18.50 ± 2.12 frente a 17.20 ± 2.62, $P > 0.05$). QoLIE-89: La puntuación del QoLIE-89, que mide la calidad de vida en la epilepsia, fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento que en el grupo sham 3 meses después de la estimulación (72.96 ± 1.56 frente a 67.63 ± 0.50; $P \leq 0.05$).	Todos los pacientes toleraron la estimulación HD-tDCS sin ninguna reacción adversa. No se indujeron convulsiones ni aumentos en la frecuencia de las descargas durante o inmediatamente después de la sesión de estimulación
MoCA: Montreal Cognitive Assessment; NR: No respondedores a la intervención; QoLIE: Quality of life in Epilepsy; R: Respondedores.			

Eficacia y Efectividad

Descripción y análisis de resultados

Frecuencia de las convulsiones

Todos los estudios ofrecieron datos sobre reducción de la frecuencia de las convulsiones. En los dos estudios piloto de casos [20,21], la tasa acumulada cruda de pacientes que respondieron (reducción al menos del 50%) fue del 40% en el estudio de Kaye et al.[21] y del 50% en el de Daoud et al.[20] con un seguimiento de dos meses en ambos casos. En el caso de Kaye et al., la reducción media en toda la muestra fue del 44%, mientras que en el estudio de Daoud et al. los respondedores obtuvieron una reducción media del 74%.

En el ensayo clínico aleatorizado y doble ciego de Rezakhany et al.[22], incluido en esta revisión, con un protocolo de tDCS catódico, se observó una reducción relativa de la frecuencia de convulsiones del 75.32% a las dos semanas ($P \leq 0.05$ para la diferencia de medias), de 56.47% al mes ($P \leq 0.05$) y de 35.23% a los dos meses de la intervención ($P \leq 0.05$).

Otros resultados

El ensayo clínico aleatorizado de Rezakhani et al., incluyó como medidas secundarias la calidad de vida y el funcionamiento cognitivo, en ambas medias se obtuvieron mejoras significativas en el grupo de tratamiento, tras la intervención. En el caso de la calidad de vida, esas mejoras se mantuvieron 3 meses después de la estimulación en el grupo de tratamiento respecto del grupo sham, 72.96 ± 1.56 frente a 67.63 ± 0.50 ; $P \leq 0.05$. En el caso del funcionamiento cognitivo esas mejoras, solo se produjeron tras la intervención, 19.9 ± 2.33 frente a 17.70 ± 2.21 ; $P \leq 0.05$. Durante el seguimiento las diferencias no fueron significativas.

Evaluación económica

Descripción y análisis de resultados

No se han encontrado estudios de coste-efectividad o de evaluación económica que evalúen el impacto económico del Starstim® para la tDCS en la que cumplan con los criterios de búsqueda de esta revisión.

Impactos

Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología

No se han identificado documentos que discutan los aspectos relacionados con el impacto ético, social, legal o cultural de esta tecnología emergente. No obstante, los usuarios de esta tecnología y sus cuidadores deben de ser informados acerca de los posibles riesgos del uso de la tDCS con el dispositivo Starstim®.

El almacenamiento y procesamiento de los datos clínicos del paciente se deberá realizar de acuerdo a la legislación relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.

La utilización de este dispositivo podría estar condicionada por la disponibilidad de la tecnología, la capacitación profesional, y las desigualdades en el acceso, ya sea en relación con la brecha digital, u otras diferencias sociodemográficas o aspectos económicos.

Impacto económico de la tecnología

Actualmente, no existen estudios que informen sobre el impacto económico de esta tecnología en pacientes con epilepsia refractaria o farmacorresistente en el contexto español, ni a nivel internacional.

Impacto en la organización de la tecnología

Se requiere que los profesionales adquieran una formación adecuada sobre la implantación de la tecnología, demostrar experiencia suficiente en el trastorno de la epilepsia de difícil tratamiento, así como de la localización adecuada de las áreas cerebrales que producen las convulsiones. Por tanto, estos aspectos podrían tener un impacto logístico relevante en la organización de los servicios sanitarios.

Impacto en salud

Según el estado actual de la evidencia científica no es posible establecer conclusiones definidas sobre el impacto en salud del uso del Starstim® en combinación con la terapia farmacológica. La evidencia disponible se restringe a un solo ECA con 20 pacientes y a dos estudios piloto con un total de aproximadamente 50 pacientes, con heterogeneidad clínica, y en los que no se han evaluado en todos los casos resultados de calidad de vida relacionada con la salud. Además, en estos estudios sólo han usado el Starstim8® y no los otros modelos del Starstim®. Por el momento su perfil de seguridad es aceptable y los resultados obtenidos en la reducción de la frecuencia de las convulsiones son prometedores: la mitad reducen al menos un 50% la frecuencia de las convulsiones y el porcentaje de pacientes que responden al tratamiento (reducción mínima del 44%) de un 74%. Según los datos disponibles, la tecnología podría tener un impacto importante en la mejora de la calidad de vida de estos pacientes. Según los datos disponibles, la tecnología podría tener un impacto importante en la mejora de la calidad de vida de estos pacientes. Serían deseables estudios combinados con tratamiento farmacológico y estudios comparativos con otros dispositivos de características similares.

Difusión e introducción esperada de la tecnología

Hasta la fecha, el dispositivo Starstim® para la aplicación de tDCS en el tratamiento complementario de la epilepsia resistente a fármacos carece de aprobación y del marcado CE para su comercialización en Europa. La FDA ha dado su aprobación para su uso en investigación en los Estados Unidos. Además, algunos de los estudios respaldados presentan notables conflictos de interés, lo que subraya la necesidad imperante de llevar a cabo nuevos estudios que generen resultados más sólidos y fiables. Estos nuevos estudios son cruciales para establecer conclusiones fundamentadas en cuanto a la eficacia, seguridad y rentabilidad de este dispositivo. A la fecha no se dispone de información concreta relacionada con las tasas para su comercialización, ni de tiempos que permitan concretar este apartado.

Investigaciones en curso y recomendaciones

Investigación en curso

Se realizó una búsqueda en el registro de estudios clínicos ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) en noviembre de 2023 se identificaron cuatro registros en curso sobre el uso de la tDCS en el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente, queda determinar el dispositivo que usarán para la neuroestimulación. (Tabla 4).

Tabla 4. Estudios en marcha sobre tDCS en epilepsia farmacorresistente con diferentes dispositivos			
Nº registro en trial.gov	Título	Estado	Fecha esperada de finalización y tamaño muestral
NCT04770337	Pivotal-Safety and Therapeutic Measures of tDCS in Patients with Refractory Focal Epilepsy	Reclutamiento	Diciembre 2024 (N=190)
NCT05250713	Evaluation of Direct Effects of Electric Fields on Brain (GALVANI PS-2)	Reclutamiento	Diciembre 2023 (N=20)
NCT04782869	Transcranial Direct Current Electrical Stimulation (tDCS) in Drug-resistant Epilepsy (GALVANI PS-1)	Activo. No reclutando	Octubre 2023 (N=17)

Recomendaciones extraídas de guías y directrices

En 2019, el Manual de Práctica Clínica en Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología [5], establece niveles de evidencia y Grados de Recomendación Diagnóstico-Terapéuticas de grados A, B, C de la categoría denominada Grupo de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología (GESEN) (ver anexo 7). En el caso específico de actuaciones terapéuticas frente a la EFR, las recomendaciones son las que se detallan a continuación:

- a. Emplear la definición de EFR de la ILAE ya que resulta práctica y homogeneiza el concepto de farmacorresistencia. Recomendación GESEN (no reúne los requisitos mínimos para grado C, pero es una recomendación de consenso por parte de los miembros del grupo elaborador del Manual de Práctica Clínica en Epilepsia).
- b. Identificar a los pacientes con EFR para que puedan beneficiarse de otras opciones de tratamiento. Recomendación GESEN.
- c. Los pacientes con diagnóstico de una EFR deben ser evaluados en una unidad de epilepsia. Recomendación GESEN.
- d. En todos los pacientes con una EFR se debe descartar pseudoresistencia. Recomendación GESEN.
- e. Es conveniente identificar precozmente aquellos factores pronósticos que se asocian con un mayor riesgo de farmacorresistencia. Grado A (recomendación definitivamente efectiva, ineficaz o peligrosa, el manual establece que se requiere al menos un estudio concluyente de nivel I o 2 estudios convincentes de nivel II).
- f. Es importante conocer los distintos patrones evolutivos de la epilepsia farmacorresistente, adaptando el tratamiento más adecuado en cada momento. Grado A.
- g. En pacientes con EFR, los cambios secuenciales en el tratamiento farmacológico pueden mejorar el control de las crisis, así como disminuir la gravedad de las mismas. Grado C (recomendación posiblemente efectiva, ineficaz, o peligrosa, requiere al menos 2 estudios concluyentes de nivel III).
- h. El desarrollo y consolidación de tratamientos no quirúrgicos, como la neuroestimulación no invasiva, ha ampliado el abanico terapéutico para el manejo de la EFR. Los métodos de neuroestimulación se consideran tratamientos paliativos para pacientes con epilepsia farmacorresistente no tratados mediante cirugía, que presentan mecanismos de acción diferentes a los fármacos, un perfil distinto de efectos adversos, garantizan el cumplimiento terapéutico y es posible que no supongan un riesgo añadido de teratogenia. Se considera que son eficaces cuando se alcanza una reducción

de la frecuencia de crisis igual o superior al 50% de la frecuencia de crisis basal.

Las recomendaciones de esta guía con respecto a otros tratamientos son: ENV, indicado en adultos con EFR no quirúrgica y en niños con EFR no quirúrgica y su grado de recomendación es B. No obstante, esta guía no establece recomendaciones asociadas al SNR.

La *American Epilepsy Society* (www.aesnet.org/) sólo establece recomendaciones en niños referidas al tratamiento farmacológico, señalando que el segundo anticonvulsivo parece menos efectivo y no hay datos sobre la eficacia del tercer anticonvulsivo (Grado C). No establece ninguna recomendación asociada con la EFR ni con el SNR.

La ILAE define la EFR como el fracaso de ensayos adecuados de 2 esquemas de medicamentos anticonvulsivos tolerados, elegidos apropiadamente y utilizados (ya sea como monoterapia o en combinación) para lograr una ausencia sostenida de convulsiones. Tampoco establece ninguna recomendación sobre estado epiléptico refractario ni con el SNR [25].

En abril de 2022, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) establece en su guía *Epilepsies in children, young people and adults* (www.nice.org.uk/guidance/ng217) que, si la cirugía resectiva no es adecuada para una persona farmacorresistente, debe ser considerada la ENV como un tratamiento adicional a la medicación anticonvulsiva. La ENV se utiliza en población pediátrica y adultos con epilepsia, particularmente en la epilepsia parcial compleja, la cual sigue siendo considerada como incapacitante a pesar de la medicación antiepiléptica destinada.

Referencias

1. Davis P, Gaitanis J. Neuromodulation for the Treatment of Epilepsy: A Review of Current Approaches and Future Directions. Clin Ther. julio de 2020;42(7):1140-54.
2. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, et al. Pharmacological Modulation of Cortical Excitability Shifts Induced by Transcranial Direct Current Stimulation in Humans. The Journal of Physiology. noviembre de 2003;553(1):293-301.
3. Neuroelectronics Inc. Starstim Stimulation. Description. [Internet]. [citado 11 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.neuroelectronics.com/solutions/starstim>
4. Epilepsia - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/epilepsy/symptoms-causes/syc-20350093>
5. Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019. Sociedad Española de Neurología. ISBN: 978-84-17372-96-5. Depósito Legal: M-6539-2020;
6. Organización Mundial de la Salud. Datos y cifras. Epilepsia [Internet]. [citado 11 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
7. Fisher RS, Boas W van E, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia. abril de 2005;46(4):470-2.
8. Mercadé Cerdá JM, Toledo Argani M, Mauri Llerda JA, López Gonzalez FJ, Salas Puig X, Sancho Rieger J. Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología de práctica clínica en epilepsia. Neurología. marzo de 2016;31(2):121-9.
9. Gabaldón A, Nieto JJ, Smeyers P. Epilepsias refractarias. Epilepsias refractarias Protoc diagn ter pediatri 2. 2022;1:441-8.
10. McGonigal A, Sahgal A, De Salles A, Hayashi M, Levivier M, Ma L, et al. Radiosurgery for epilepsy: Systematic review and International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) practice guideline. Epilepsy Res. noviembre de 2017;137:123-31.

11. Bourdillon P, Devaux B, Job-Chapron AS, Isnard J. SEEG-guided radiofrequency thermocoagulation. *Neurophysiol Clin.* febrero de 2018;48(1):59-64.
12. Hoppe C, Witt JA, Helmstaedter C, Gasser T, Vatter H, Elger CE. Laser interstitial thermotherapy (LiTT) in epilepsy surgery. *Seizure.* mayo de 2017;48:45-52.
13. Yan H, Toyota E, Anderson M, Abel TJ, Donner E, Kalia SK, et al. A systematic review of deep brain stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy in childhood. *J Neurosurg Pediatr.* 30 de noviembre de 2018;23(3):274-84.
14. Matern TS, DeCarlo R, Ciliberto MA, Singh RK. Palliative Epilepsy Surgery Procedures in Children. *Semin Pediatr Neurol.* octubre de 2021;39:100912.
15. Sociedad Española de Neurología Pediátrica. Epilepsia en acción: Situación actual y propuestas de intervención para mejorar la vida de las personas que viven con epilepsia [Internet]. [citado 11 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.senep.es/images/site/Epilepsia_en_Accion.pdf
16. Sociedad Española de Neurología. 24 de mayo: Día Nacional de la Epilepsia [Internet]. [citado 11 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link370.pdf>
17. INEbase / Mercado laboral /Actividad, ocupación y paro /Encuesta de población activa / Resultados [Internet]. [citado 11 de octubre de 2022]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176918&menu=resultados&idp=1254735976595
18. Més-Sesé G, Plaza-Macías I, González-Caballero G, Sola-Martínez D, Hernández-Hortelano E, Martín-Bautista D, et al. [An analysis of avoidable admissions to a neurology service]. *Revista de neurologia.* 2006;43(12):714-8.
19. García-Ramos R, Pastor AG, Masjuan J, Sánchez C, Gil A. FEEN: Informe sociosantario FEEN sobre la epilepsia en España. *Neurología.* 2011;26(9):548-55.
20. Daoud M, Salvador R, El Youssef N, Fierain A, Garnier E, Biagi MC, et al. Stereo-EEG based personalized multichannel transcranial direct current stimulation in drug-resistant epilepsy. *Clin Neurophysiol.* mayo de 2022;137:142-51.
21. Kaye HL, San-Juan D, Salvador R, Biagi MC, Dubreuil-Vall L, Damar U, et al. Personalized, Multisession, Multichannel Transcranial Direct

- Current Stimulation in Medication-Refractory Focal Epilepsy: An Open-Label Study. *Journal of Clinical Neurophysiology*. enero de 2023;40(1):53.
22. Rezakhani S, Amiri M, Weckhuysen S, Keliris GA. Therapeutic efficacy of seizure onset zone-targeting high-definition cathodal tDCS in patients with drug-resistant focal epilepsy. *Clin Neurophysiol*. abril de 2022;136:219-27.
 23. Sterne JAC, Savovi J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*. 2019;366.
 24. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Medical Research Methodology*. 19 de noviembre de 2018;18(1):143.
 25. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 3 de noviembre de 2009;51(6):1069-77.

Anexos

Anexo 1. Metodología empleada

Se realizó una revisión sistemática de artículos científicos publicados, complementada con búsquedas manuales.

Se elaboró una ficha de trabajo interno en la que se especificó el objetivo de esta revisión, la estrategia de búsqueda utilizada, las bases de datos electrónicas para efectuar la búsqueda, los criterios de selección de estudios y los procedimientos de síntesis de resultados a utilizar. Estos acuerdos adoptados a priori, se exponen con detalle a continuación:

Criterios de selección de los estudios

Se seleccionaron aquellos trabajos originales que cumplieron los criterios expuestos en la siguiente tabla.

Tabla 5. Criterios de selección de estudios	
Diseño:	Para la revisión de la eficacia y efectividad se incluyeron estudios primarios experimentales y observacionales y estudios de caso. Se excluyeron revisiones no sistemáticas, editoriales, cartas al editor y resúmenes de congresos. Para la revisión del coste-efectividad se incluyeron evaluaciones económicas completas.
Población:	- Inclusión: personas (adultos y niños) con diagnóstico de epilepsia refractaria o farmacorresistente. - Exclusión: Cualquier persona con diagnóstico de epilepsia susceptible de ser tratada con fármacos o cirugía.
Intervención:	Inclusión: Estudios que evalúen el dispositivo Starstim® para la tDCS. Exclusión: Otro dispositivo de tCDS que no fuera el Starstim®.
Comparador: Ninguno, Fármacos, Otras técnicas de neuroestimulación.	
Medidas de resultado: Estudios que al menos evaluaran una medida de resultado de:	
Eficacia y efectividad:	
- Reducción de la frecuencia de las convulsiones. - Variables afectivas: ansiedad, depresión, estrés. - Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).	
Seguridad:	
Cualquier tipo de complicación asociada a la implantación del SNR.	
- Accidente cerebrovascular. - Cualquier otro déficit neurológico. - Eventos adversos leves/graves: espasmos musculares intermitentes, dolor (ardor, cosquilleo u opresión),	
Evaluación económica: Ratio coste-efectividad incremental y Ratio coste-utilidad incremental y/o coste y resultados de cada alternativa.	
Idioma: Sólo fueron seleccionados los estudios publicados en inglés o español.	

Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección

Inicialmente, se realizó una búsqueda manual preliminar para localizar posibles informes de ETS emitidos por otras agencias y/o RS previas sobre el tema que pudieran proveer información de fondo de interés para nuestra revisión. En esa búsqueda manual no se encontró ningún informe que evaluase la eficacia y seguridad del dispositivo Starstim®. Se consultaron luego las siguientes bases de datos electrónicas: Medline, Embase, CINAHL y International HTA database desde la fecha de inicio en cada base de datos hasta Agosto de 2023. Las estrategias de búsqueda desarrolladas y ejecutadas en las diferentes bases de datos pueden consultarse en el anexo 3.

Dos revisores seleccionaron de forma independiente los estudios a partir de la lectura de título y resumen localizados a través de la búsqueda de la literatura. Posteriormente, aquellos artículos seleccionados como relevantes fueron revisados a texto completo para su inclusión de acuerdo a los criterios de selección preestablecidos. Cuando hubo discrepancia entre los revisores, se acudió a un tercer revisor. Las discrepancias fueron discutidas y resueltas entre todos por consenso.

Evaluación crítica del riesgo de sesgo

La calidad metodológica de los dos estudios pilotos fueron evaluadas mediante la lista de comprobación del Instituto Joanna Briggs, mientras que el ensayo clínico aleatorizado paralelo y doble ciego con la herramienta para evaluar el riesgo de sesgo de la Cochrane, RoB2[24]. La evaluación se realizó de forma independiente por dos revisores y las discrepancias se resolvieron por consenso cuando fue necesario.

Extracción y síntesis de datos

La extracción de datos fue llevada a cabo utilizando una hoja en formato Excel, diseñada previamente. La extracción fue llevada a cabo por un solo revisor y comprobada por un segundo revisor. Dadas las características de los estudios incluidos, se realizó una síntesis narrativa de los resultados obtenidos.

Anexo 2. Características técnicas del Starstim

Tabla 6. Características				
HARDWARE	Starstim 32®	Starstim 20®	Starstim 8®	Starstim tES®
Número de canales	32 canales	20 canales	8 canales	8 canales
Comunicación	Wi-Fi IEEE 802.11 g or USB			
Sistema recargable mediante batería Li-Ion	Sí			
Dimensiones	163 mm x 79 mm x 70 mm		89.1 mm x 61.1 mm x 23.8 mm	
Peso	226 g		86 g	
Tiempo de funcionamiento (comunicación WiFi)	4.0 horas (t S-EEG combinado)	4.0 horas (t S-EEG combinado)	4.5 horas (t S-EEG combinado)	4.5 horas (tDCS de 8 canales)
Tiempo de funcionamiento (comunicación USB)	5.5 horas (t S-EEG combinado)	5.5 horas (t S-EEG combinado)	8.0 horas (t S-EEG combinado)	8.0 horas (tDCS de 8 canales)

Tabla 7. HARDWARE: Especificaciones				
HARDWARE	Starstim 32®	Starstim 20®	Starstim 8®	Starstim tES®
Tasa de muestreo	1000 S/s			
Rango de frecuencia	0 a 250 Hz (tACS) y 0 a 500 Hz (tRNS)			
Filtro de paso de banda configurable para tRNS	Sí			
Técnicas de estimulación disponibles	tDCS, tACS, tRNS, formas de onda personalizadas, interferencia temporal			
Protocolos simulados parametrizables	Si			
Corriente máxima por canal	± 2mA			
Corriente máxima inyectada total (por todos los electrodos, en cualquier momento)	4mA			

Precisión actual	1%	10%
Resolución actual	1 μ A	
Corriente configurable de forma independiente para cada canal.	Sí	
Tiempos de aceleración y desaceleración configurables	Sí	
Precomprobación de impedancia y monitorización continua.	Sí	
Cancelar funcionalidad	Botón de cancelación, cancelación automática en caso de desconexión/altas impedancias	
Voltaje	± 15 V por electrodo (diferencia de potencial de 30 V)	

Tabla 8. HARDWARE: Especificaciones de EEG				
HARDWARE	Starstim 32®	Starstim 20®	Starstim 8®	Starstim tES®
Banda ancha	0 a 125 Hz (CC acoplada)			-
Tasa de muestreo	500 S/s			-
Gama dinámica	24 bits – 0,05 microvoltios (uV)			-
Ruido de medición	< 1 µV RMS			-
Impedancia de entrada	>1G			-
CMRR	-115 dB			-
Tarjeta microSD para grabación sin conexión	Si			-

Tabla 9. HARDWARE: Especificaciones del acelerómetro				
HARDWARE	Starstim 32®	Starstim 20®	Starstim 8®	Starstim tES®
Banda ancha	3			-
Tasa de muestreo	100 S/s			-

Tabla 10. Software				
HARDWARE	Starstim 32	Starstim 20	Starstim 8	Starstim tES
Diseño de montaje personalizado bipolar, alta definición, 4x1 o multicanal	Si			
Importación optimizada de montajes de Stimweaver	Si			
Visualización avanzada de la distribución de campo tES	Si			
Modo de estudio doble ciego	Si			

Protocolos tES-EEG de varios pasos	Si	-
TEs de circuito cerrado personalizados impulsados por EEG	Si	-

Tabla 11. SOFTWARE: Especificaciones de EEG				
HARDWARE	Starstim 32®	Starstim 20®	Starstim 8®	Starstim tES®
Salida de archivo	Formatos de archivo patentados NEDF o EDF+ y ASCII			-
Monitoreo EEG en tiempo real	Si			-
Mapeo del cuero cabelludo y cortical de la actividad cerebral.	Si			-
Gráficos de espectro, espectrograma y potencia de banda.	Si			-
Salida de transmisión de datos sin procesar	Salidas Lab Streaming Layer (LSL) o puerto TCP/IP			-
Fuentes de marcadores EEG	Entradas Lab Streaming Layer (LSL), TCP/IP, teclado, activadores TTL			-
Sincronización de marca de tiempo para un hiperescaneo preciso	Si			-
Compatible con Windows 7/8/10/11 y macOS (≥ Alta Sierra)	Si			-
Compatibilidad con software EEG de terceros	OpenVibe, BCI2000, NeuroGuide, E-Prime (a través de Lab Streaming Layer)			-
Análisis EEG sin conexión	MatLab (complemento EEGLAB), Python (biblioteca NEPy			-

Tabla 12. Auriculares				
HARDWARE	Starstim 32®	Starstim 20®	Starstim 8®	Starstim tES®
Gorros disponibles	6 tallas: 42/46/49/54/57/60cm			
Montajes personalizados	Cabezales disponibles con 39 o 64 de 10-10 posiciones del sistema EEG			

Anexo 3. Estrategia de búsqueda

MEDLINE		
1	exp Drug Resistant Epilepsy/	3906
2	(Epileps* adj10 (pharmaco-resistant or drug-resist* or "drug resistant" or intractable or pharmacoresistant or refractory or uncontrolled)).ti,ab,kw,kf.	19445
3	*Epilepsy/	70082
4	(intractable* or refractory or pharmacoresist* or pharmaco-resist* or drug-resist* or "drug resistant").ti,ab,kw,kf.	314920
5	3 and 4	8716
6	1 or 2 or 5	21730
7	Transcranial Direct Current Stimulation/	4955
8	(Transcranial Direct Current Stimulation or tDCS).ti,ab,kw,kf.	7576
9	((Transcranial or tDCS) adj10 (channels or multichannel or multi-channel)).ti,ab,kw,kf.	73
10	(Starstim or starstim*).ti,ab,kw,kf.	2
11	7 or 8 or 9 or 10	8625
12	6 and 11	62

EMBASE

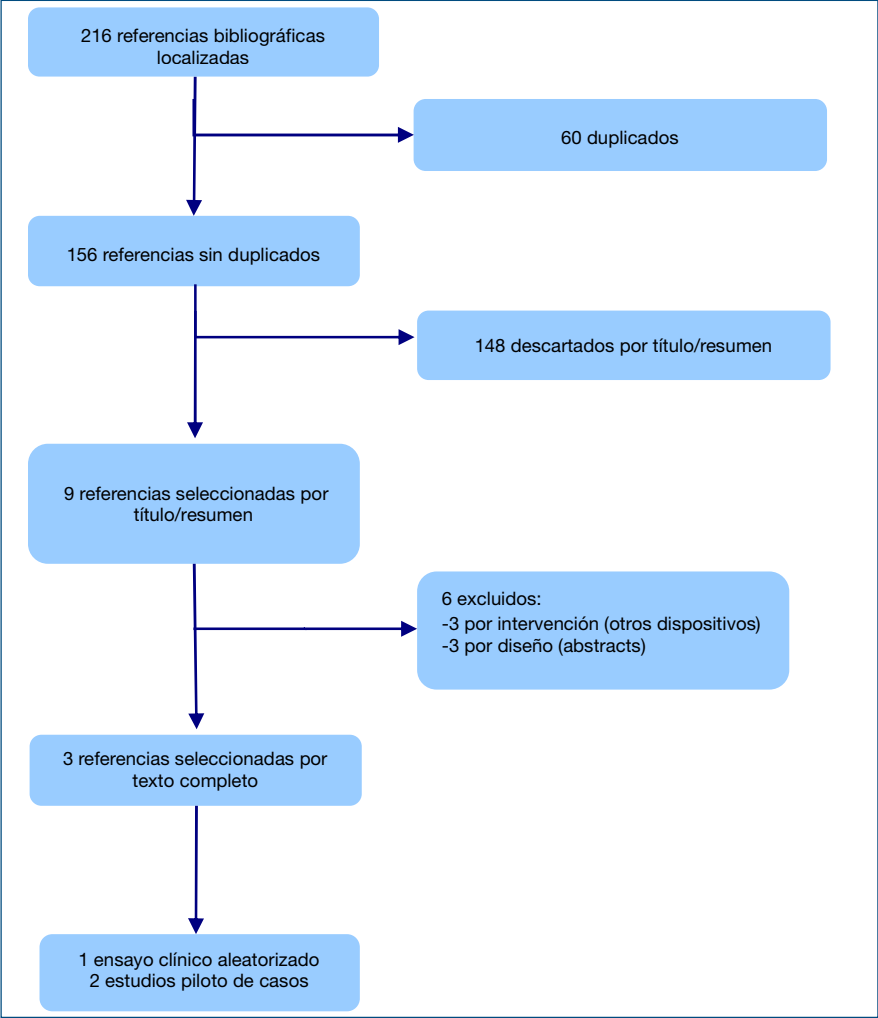
1	'refractory epilepsy'/exp	17446
2	(epileps* NEAR/10 ('pharmaco resistant' OR 'drug resist*' OR 'drug resistant' OR intractable OR pharmacoresistant OR refractory OR uncontrolled)):ti,ab,kw,de	35943
3	'epilepsy'/mj	99710
4	intractable*:ti,ab,kw,de OR refractory:ti,ab,kw,de OR pharmacoresist*:ti,ab,kw,de OR 'pharmaco resist':ti,ab,kw,de OR 'drug resist':ti,ab,kw,de OR 'drug resistant':ti,ab,kw,de	561376
5	#3 AND #4	13864
6	#1 OR #2 OR #5	39018
7	'transcranial direct current stimulation'/exp	11016
8	'transcranial direct current stimulation':ti,ab,kw,de OR tdc*:ti,ab,kw,de	12897
9	((transcranial OR tdc*) NEAR/10 (channels OR multichannel OR 'multi channel')):ti,ab,kw,de	121
10	starstim:ti,ab,kw,de OR starstim*:ti,ab,kw,de	106
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	12966
12	#6 AND #11	141

CINAHL

1	(MH "Epilepsy+")	21,47
2	TI ((intractable* or refractory or pharmacoresist* or pharmaco-resist* or drug-resist* or "drug resistant")) OR AB ((intractable* or refractory or pharmacoresist* or pharmaco-resist* or drug-resist* or "drug resistant")) OR SU ((intractable* or refractory or pharmacoresist* or pharmaco-resist* or drug-resist* or "drug resistant"))	83,604
3	S1 AND S2	2,986
4	TI ((Epileps* N10 (pharmaco-resistant or drug-resist* or "drug resistant" or intractable or pharmacoresistant or refractory or uncontrolled))) OR AB ((Epileps* N10 (pharmaco-resistant or drug-resist* or "drug resistant" or intractable or pharmacoresistant or refractory or uncontrolled))) OR SU ((Epileps* N10 (pharmaco-resistant or drug-resist* or "drug resistant" or intractable or pharmacoresistant or refractory or uncontrolled)))	2,816
5	(S3 OR S4)	3,853

6	MH Transcranial Direct Current Stimulation	1,133
7	TI ((Transcranial Direct Current Stimulation or tDCS)) OR AB ((Transcranial Direct Current Stimulation or tDCS)) OR SU ((Transcranial Direct Current Stimulation or tDCS))	2,126
8	TI (((Transcranial or tDCS) N10 (channels or multichannel or multi-channel))) OR AB (((Transcranial or tDCS) N10 (channels or multichannel or multi-channel))) OR SU (((Transcranial or tDCS) N10 (channels or multichannel or multi-channel)))	19
9	TI ((Starstim or starstim*)) OR AB ((Starstim or starstim*)) OR SU ((Starstim or starstim*))	1
10	S6 OR S7 OR S8 OR S9	2138
11	(S5 AND S10)	13

Anexo 4. Diagrama de flujo



Anexo 5. Estudios excluidos

N°	Referencias de estudios	
Por tipo de publicación		Motivo de exclusión
1	Boon, P;De Cock, E;Mertens, A;Trinka, E. Neurostimulation for drug-resistant epilepsy: a systematic review of clinical evidence for efficacy, safety, contraindications and predictors for response. Current opinion in neurology. 2018. 31(2). 198–210.	Otros dispositivos
2	Personalized multichannel transcranial direct current electrical stimulation guided by SEEG in epilepsy: Clinical and neurophysiological effects	Abstract-Congreso
3	San-Juan, D;Morales Báez, JA;Fariás Fernández, LD;López, NG;Segovia, DR;Pesqueira, GQ;Vázquez, M. L;Ruffini, G; Rotenberg, A. In-session seizures during transcranial direct current stimulation in patients with epilepsy. Brain stimulation. 2021. 14(1). 152–153.	Abstract
4	Simula, S;Daoud, M;Ruffini, G;Biagi, MC;Bénar, CG;Benquet, P;Wendling, F;Bartolomei, F. Transcranial current stimulation in epilepsy: A systematic review of the fundamental and clinical aspects. Frontiers in neuroscience. 2022. 16, 909421.	Otros dispositivos
5	Sudbrack-Oliveira, P;Barbosa, MZ;Thome-Souza, S;Razza, LB;Gallucci-Neto, J;da Costa Lane Valiengo, L; Brunoni, AR. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the management of epilepsy: A systematic review. Seizure. 2021. 86. 85–95.	Otros dispositivos
6	Tekturk, P;Erdogan, ET;Kurt, A;Vanli-Yavuz, EN;Ekizoglu, E;Kocagoncu, E;Kucuk, Z;Aksu, S;Bebek, N;Yapici, Z;Gurses, C;Gokyigit, A;Baykan, B;Karamursel, S. The effect of transcranial direct current stimulation on seizure frequency of patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Clinical neurology and neurosurgery. 2016. 149. 27–32.	Otro dispositivo

Anexo 6. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Lista de comprobación para series de casos JBI								
	Kaye et al, 2023				Daoud et al, ,2022			
Dominio	Yes	No	Unclear	Not applicable	Yes	No	Unclear	Not applicable
Were there clear criteria for inclusion in the case series?	X				X			
Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	X				X			
Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	X				X			
Did the case series have consecutive inclusion of participants?			X				X	
Did the case series have complete inclusion of participants?			X				X	

Lista de comprobación para series de casos JBI								
	Kaye et al, 2023				Daoud et al, ,2022			
Dominio	Yes	No	Unclear	Not applicable	Yes	No	Unclear	Not applicable
Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	X				X			
1. Was there clear reporting of clinical information of the participants?	X				X			
2. Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	X				X			
3. Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?			X				X	
4. Was statistical analysis appropriate?	X				X			
Overall appraisal: Include X ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐					Include X ☐ Exclude ☐ info ☐ Seek further ☐			

Lista de comprobación para series de casos JBI								
	Kaye et al, 2023				Daoud et al, ,2022			
Dominio	Yes	No	Unclear	Not applicable	Yes	No	Unclear	Not applicable
Comments (Including reason for exclusion)								

Escala RoB-2 para evaluar el riesgo de sesgo en el ECA de Rezakhani et al. 2022.

Study details

Reference

Rezakhani S, Amiri M, Weckhuysen S, Keliris GA. Therapeutic efficacy of seizure onset zone-targeting high-definition cathodal tDCS in patients with focal epilepsy. Clin Neurophysiol. 2022 Apr;136: 219-227. doi: 10.1016/j.clinph.2022.01.130. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35217351.

Study design

- ☒ Individually-randomized parallel-group trial
☐ Cluster-randomized parallel-group trial
☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial

For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as

Experimental:

Estimulación transcraneal de corriente directa (Catódica y de alta definición) para el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente

Comparator:

Grupo sham

Specify which outcome is being assessed for risk of bias

Reducción en la frecuencia de las convulsiones

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

La frecuencia de las convulsiones disminuyó significativamente entre los pacientes del grupo de tratamiento 2 semanas (valor P 0,05), 1 mes (valor P 0,05) y 2 meses (valor P 0,05) después de la estimulación en comparación con el grupo sham.

Is the review team's aim for this result...?

- ☐ to assess the effect of assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)
☐ to assess the effect of adhering to intervention (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of adhering to intervention, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- ☐ occurrence of non-protocol interventions

- ☐ failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
- ☐ non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

X Journal article(s) with results of the trial

- ☐ Trial protocol
- ☐ Statistical analysis plan (SAP)
- ☐ Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- ☐ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- ☐ "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
- ☐ Conference abstract(s) about the trial
- ☐ Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- ☐ Research ethics application
- ☐ Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Personal communication with trialist
- ☐ Personal communication with the sponsor

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Los pacientes se dividieron aleatoriamente en grupos de tratamiento y de simulacro. La aleatorización se realizó mediante secuenciación aleatoria con ayuda de un programa estadístico (SAS). Se utilizaron sobres sellados para ocultar la asignación aleatoria. Pág. 221	Y / PY / PN / N / NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Los pacientes y los investigadores (y el médico evaluador) estaban cegados. Pág. 221	Y / PY / PN / N / NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No hubo diferencias entre los grupos de intervención que sugieran un problema con el proceso de aleatorización.	Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Los pacientes y los investigadores (y el médico evaluador) estaban cegados. Pág. 221. Se presume que estuvieron cegados todo el proceso.	Y / PY / PN / N / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Sólo el médico evaluador y los pacientes estaban cegados. El técnico que aplicó la terapia tCDS y la persona que realizó el análisis estadístico no estaban cegados. Pág. 221.	Y / PY / PN / N / NI
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	Se presume que no hubo desviaciones de la intervención prevista debido al contexto del ensayo.	NA / Y / PY / PN / N / NI
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Se evalúa a los participantes según el grupo al que fueron asignados originalmente, independientemente de si siguieron o no el tratamiento como se les había indicado (intención a tratar, ITT)	Y / PY / PN / N / NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Incierto
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Todos los datos de los 20 participantes randomizados están disponibles	Y / PY / PN / N / NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA / Y / PY / PN / N
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA / Y / PY / PN / N / NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Se compararon la edad, la edad de inicio de las convulsiones, la frecuencia de las convulsiones, la frecuencia de los IED, el MoCA y las puntuaciones QoLIE-89 entre los grupos de tratamiento y de sham, mediante la prueba T-student. Las variables dependientes fueron la frecuencia de las convulsiones comparada en cuatro puntos temporales (línea de base, 0-2 semanas, 2-4 semanas, y 2 meses después del primer día de intervención	Y / PY / PN / N / NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	No se presumen diferencias en la medición de la reducción de las convulsiones en los grupos	Y / PY / PN / N / NI
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Los evaluadores de los resultados (los propios pacientes ya que completaban el diario de convulsiones) no conocían la intervención recibida, estaban cegados.	NA / Y / PY / PN / N / NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	Es poco probable que el conocimiento de la intervención asignada influya en esta evaluación objetiva de resultados.	NA / Y / PY / PN / N / NI
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo elaborado para el presente estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Ciencias Médicas de Kerman (IRCT20200111046082N1).	Y / PY / PN / N / NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Sólo hay una forma de medir el outcome	Y / PY / PN / N / NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Sólo hay una forma de analizar el outcome	Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		<u>Incierto</u>
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Anexo 7. Grados de recomendaciones del Manual de Práctica Clínica en Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología (SEN)

Tabla 13. Grados de recomendación de la Sociedad Española de Neurología (SEN)	
Grado A	Recomendación definitivamente efectiva, ineficaz o peligrosa, el manual establece que se requiere al menos un estudio concluyente de nivel I o 2 estudios convincentes de nivel II.
Grado B	Recomendación probablemente efectiva, ineficaz o peligrosa, requiere al menos 1 estudio concluyente de nivel II o varios estudios de nivel III.
Grado C	Recomendación posiblemente efectiva, ineficaz, o peligrosa, requiere al menos 2 estudios concluyentes de nivel III.
Grado de recomendación: Grupo de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología (GESEN)	Recomendación eventualmente efectiva, ineficaz, o peligrosa cuando no reúne los requisitos mínimos para grado C, pero es una recomendación de consenso por parte de los miembros del grupo elaborador del Manual de Práctica Clínica en Epilepsia.
Fuente: Manual de Práctica Clínica en Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología (SEN): http://epilepsia.sen.es/wp-content/uploads/2020/06/Recomendaciones-Epilepsia-SEN-2019.pdf	

