

Dispositivo de neuroestimulación implantable para el tratamiento de la epilepsia pediátrica farmacorresistente

Implantable neurostimulation device for the
treatment of drug-resistant pediatric 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 Nacional y Salud



Gobierno
de Canarias

Dispositivo de neuroestimulación implantable para el tratamiento de la epilepsia pediátrica farmacorresistente

Implantable neurostimulation device for the
treatment of drug-resistant pediatric 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 neuroestimulación implantable para el tratamiento de la epilepsia pediátrica farmacorresistente. Autores: Ramos-García V, Álvarez-Pérez Y, Abt-Sacks A, Rivero-Santana A, Duarte-Díaz A, Perestelo-Pérez L, Santos-Álvarez A, González-Hernández Y, Rodríguez-Rodríguez L, Rivas-Luis F, Serrano-Aguilar P.– Madrid: Ministerio de Sanidad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. – 78 p.; 24 cm.

NIPO: 133-23-017-9

1. Dispositivo de neuroestimulación implantable 2. Sistema de neuroestimulación receptiva (SNR)
3. Epilepsia 4. Pediatría 5. Tratamiento 6. Tecnología emergente

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

Dirección: Pedro Serrano Aguilar

Autores: Ramos-García V, Álvarez-Pérez Y, Abt-Sacks A, Rivero-Santana A, Duarte-Díaz A, Perestelo-Pérez L, Santos-Álvarez A, González-Hernández Y, Rodríguez-Rodríguez L, Rivas-Luis F, Serrano-Aguilar P.

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.

Para citar este informe: Ramos-García V, Álvarez-Pérez Y, Abt-Sacks A, Rivero-Santana A, Duarte-Díaz A, Perestelo-Pérez L, Santos-Álvarez A, González-Hernández Y, Rodríguez-Rodríguez L, Rivas-Luis F, Serrano-Aguilar P. Dispositivo de neuroestimulación implantable para el tratamiento de la epilepsia pediátrica farmacorresistente. Santa Cruz de Tenerife: Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud 2022. 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 estrategia de búsqueda y 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: 2022

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

Contacto: vanesa.ramosgarcia@sescs.es

Dispositivo de neuroestimulación implantable para el tratamiento de la epilepsia pediátrica farmacorresistente

Implantable neurostimulation device for the
treatment of drug-resistant pediatric 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

- *Vanesa Ramos-García*. 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.
- *Yolanda Álvarez-Pérez*. 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, lectura crítica de los estudios incluidos y redacción parcial del presente informe.
- *Analía Abt Sacks*. 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, redacción parcial y revisión final 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.
- *Andrea Duarte Díaz*. 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). Selección de estudios y revisión interna del informe.
- *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.

- *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.
- *Yadira González-Hernández*. 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.
- *Leticia Rodríguez-Rodríguez*. Documentalista. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Tenerife, España. Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Desarrollo de la estrategia de búsqueda y consulta en bases de datos para la revisión sistemática del informe y revisión final del informe.
- *Francisco Rivas Luis*. Área de Asesoramiento Metodológico, Documental y Ético Unidad de Investigación e Innovación. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Redacción parcial del informe y revisión interna del informe.
- *Pedro Serrano-Aguilar*. Jefe del 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, revisión del borrador y de la versión final del informe.

✉ participacion.redets@sescs.es

Revisores externos

- *Iván Padrón González*. Profesor en el Departamento de Psicología Evolutiva y de la Educación. Instituto Universitario de Neurociencia. Universidad de La Laguna.

- *Francisco Javier López González*. Coordinador del Grupo de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología (SEN). Servicio Gallego de Salud (SERGAS).

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	25
Desarrollo y uso de la tecnología	27
Grado de desarrollo de la tecnología	27
Tipo y uso de la tecnología	27
Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología	28
Relación con tecnologías previas	28
Tecnología alternativa en uso actual	28
Aportación de la nueva tecnología en relación con la tecnología en uso actual	29
Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones	29
Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que se aplica	31
Incidencia/Prevalencia	31
Carga de la enfermedad	31
Requerimientos para usar la tecnología	33
Requerimiento de infraestructura y formación	33
Coste y precio unitario	34
Evidencia localizada	35
Resultados de la búsqueda	35
Características de los estudios incluidos	35

<i>Revisiones sistemáticas</i>	36
<i>Estudios primarios</i>	36
Riesgo de sesgo de los estudios incluidos	37
Riesgos y seguridad	45
Eficacia y Efectividad	47
Descripción y análisis de resultados	47
Evaluación económica	49
Descripción y análisis de resultados	49
Impactos	51
Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología	51
Impacto económico de la tecnología	51
Impacto en la organización de la tecnología	51
Impacto en salud	52
Difusión e introducción esperada de la tecnología	53
Investigaciones en curso y recomendaciones	55
Investigación en curso	55
Recomendaciones extraídas de guías y directrices	57
Referencias y fuentes consultadas	59
Anexos	65
Anexo 1. Metodología empleada	65
Anexo 2. Estrategia de búsqueda	68
Anexo 3. Diagrama de flujo	70
Anexo 4. Estudios excluidos	71
Anexo 5. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos	74
Anexo 6. Grados de recomendaciones del Manual de Práctica Clínica en Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología (SEN)	78

Índice de tablas

Tabla 1. Características técnicas de la batería	22
Tabla 2. Resultados de la búsqueda bibliográfica	35
Tabla 3. Características de las revisiones sistemáticas incluidas	40
Tabla 4. Características de los estudios primarios incluidos	42
Tabla 5. Resultados de efectividad	50
Tabla 6. Estudios en marcha sobre el SNR en población pediátrica con epilepsia farmacorresistente	56
Tabla 7. Criterios de selección de estudios	65
Tabla 8. Calidad metodológica de los estudios primarios incluidos. Escala IHE	74
Tabla 9. Características de las RS incluidas. Escala AMSTAR-2	76
Tabla 10. Grados de recomendación De la Sociedad Española de Neurología (SEN)	78

Índice de figuras

Figura 1 Sistema de Neuroestimulación Receptiva	22
Figura 2 Sistema de Neuroestimulación Receptiva	22

Siglas y acrónimos

ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECNA	Ensayo clínico no aleatorizado
ECP	Estimulación cerebral profunda
EEG	Electroencefalograma
EMT	Estimulación magnética transcraneal
ENV	Estimulación del nervio vago
ECoG	Electrocorticografía
EFR	Epilepsia farmacorresistente
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
EE.UU.	Estados Unidos
FAE	Fármacos antiepilépticos
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IHE	Institute of Health Economics
ILAE	Liga Internacional Contra la Epilepsia (del inglés, <i>International League Against Epilepsy</i>)
MA	Metaanálisis
NTA	Núcleo talámico anterior
NTC	Núcleo talámico centro medial
OMS	Organización mundial de la salud
RS	Revisión sistemática
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>)
SNS	Sistema nacional de salud
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

Puntos clave

- La epilepsia es un problema neurológico que afecta, aproximadamente, a 10.5 millones de la población mundial menor de 15 años. En España, su incidencia, se estima en 3.7 casos por cada 1000 habitantes entre 6 y 14 años. 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.
- El padecimiento de epilepsia se asocia a un mayor riesgo de problemas físicos, tales como fracturas o hematomas, a causa de los traumatismos relacionados con las convulsiones. 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.
- El uso del sistema de neuroestimulación receptiva (SNR) en combinación con el tratamiento habitual -fármacos-, podría mejorar el control de las crisis epilépticas de los pacientes pediátricos que no son candidatos a cirugía cerebral, contribuyendo a una mejor calidad de vida de estos y sus familiares.
- La revisión de la evidencia no identificó ningún ensayo clínico que comparase el uso del SNR frente al tratamiento habitual con fármacos en población pediátrica. Los estudios de series de casos encontrados hasta el momento mostraron que una gran proporción de pacientes pediátricos responden al SNR, con una reducción de entre el 50-75% de la frecuencia de las convulsiones. La intensidad y la duración de las convulsiones también se redujeron después de utilizar el SNR. Los efectos adversos del proceso de implantación del SNR estuvieron relacionados con infecciones, eritemas y hematomas. Solo un estudio informó acerca de efectos moderados relacionados con la estimulación (dolor disestésico en la extremidad superior e inferior derecha), sin reacciones graves que produjeran la interrupción del SNR.

- Se requieren ensayos clínicos con tamaño muestral apropiado en población pediátrica con epilepsia farmacorresistente que usen el SNR como terapia complementaria al tratamiento habitual, para determinar su efectividad en relación al control de la frecuencia, duración e intensidad de las convulsiones, así como las posibles complicaciones asociadas durante su uso e impacto en la calidad de vida de los pacientes. Los resultados de los ensayos clínicos actualmente en marcha podrían permitir determinar la efectividad y seguridad del sistema SNR en población pediátrica con epilepsia farmacorresistente, en un futuro próximo.

Key Points

- Epilepsy is a neurological condition that affects approximately 10.5 million of the world population under 15 years of age. In Spain, its incidence is estimated at 3.7 cases per 1000 inhabitants between 6 and 14 years of age. Epilepsy is the third most common cause of neurological care in emergency services in the Spanish context. It is estimated that between 8-33% of epilepsies are drug resistant.
- Having epilepsy is associated with an increased risk of physical problems, such as fractures or bruising, from seizure-related trauma. Cognitive (intellectual disability) and behavioral (neurobehavioral problems) comorbidities are more common among drug-resistant children and those with a high seizure burden.
- The use of responsive neurostimulation (RNS) systems in combination with the usual treatment -drugs- could improve the control of epileptic seizures in pediatric patients who are not candidates for brain surgery, contributing to a better quality of life for the patients and their families.
- The review of the evidence did not identify any clinical trials comparing the use of the RNS against usual drug treatment in the pediatric population. Case series studies found to date show that a large proportion of pediatric patients respond to RNS, with a 50-75% reduction in seizure frequency. Seizure intensity and duration are also reported to be lower after using RNS. The adverse effects of the RNS implantation process were related to infections, erythema and bruising. Only one study reported moderate stimulation-related effects (dysesthetic pain in the right upper and lower extremity), with no serious reactions leading to RNS discontinuation.
- Clinical trials with appropriate sample sizes in the pediatric population with drug-resistant epilepsy using RNS as adjunct therapy to usual treatment are required to determine its effectiveness in controlling the frequency, duration and intensity

of seizures, as well as the possible associated complications during its use and impact on the quality of life of patients. The results of clinical trials currently underway could determine the effectiveness and safety of RNS systems in the pediatric population with drug-resistant epilepsy in the near future.

Datos generales

Nombre de la tecnología

Sistema de neuroestimulación receptiva SNR (del inglés, *responsive neurostimulator system RNS®*).

Compañía elaboradora o que comercializa la tecnología

Actualmente, el SNR está comercializado en Estados Unidos (EE.UU.) por la empresa desarrolladora NeuroPace Inc. (Mountain-view, CA, EE. UU.), (<https://www.neuropace.com/>). Desde 2013 recibe autorización de la Food and Drug Administration (FDA) para su uso en pacientes mayores de edad con convulsiones focales de inicio parcial frecuentes e inhabilitantes, refractarias a dos o más tratamientos farmacológicos anticonvulsivos. Por el momento, el Sistema de neuroestimulación receptiva SNR no cuenta con la autorización de la FDA para menores de 18 años ni tampoco dispone de marcado CE en Europa.

Breve descripción de la tecnología

El SNR es un dispositivo inteligente que se implanta en el cerebro, permitiendo monitorizar de forma continua las ondas cerebrales, incluso mientras la persona está dormida. Su objetivo es detectar patrones eléctricos específicos en una o varias áreas cerebrales que puedan inducir una convulsión epiléptica. Milisegundos después de detectar una actividad cerebral anormal, el SNR envía breves pulsos de estimulación eléctrica para normalizar las ondas cerebrales, generalmente antes de que comiencen los síntomas de las convulsiones [1,2]. Este sistema está dirigido a las convulsiones de inicio parcial, es decir, aquellas que comienzan en una zona determinada y pueden llegar a expandirse a otras áreas o incluso, a todo el cerebro. El sistema se ajusta y se programa en función de la actividad cerebral de cada persona, y puede desactivarse, e incluso retirarse del área implantada, si el usuario lo desea [1]. Esta tecnología debe utilizarse de forma complementaria con otros tratamientos antiepilépticos [3].

El SNR se compone de un neuroestimulador, un conector unido por cables, un monitor remoto, un imán y una tarjeta de identificación de implante médico. El neuroestimulador es un pequeño aparato que funciona con pilas, implantado debajo del cuero cabelludo, y conectado a uno o dos cables que se implantan quirúrgicamente dentro (cable en profundidad) o en la superficie (cable de banda cortical) de la zona del cerebro donde se encuentra el foco epiléptico. Cada cable contiene cuatro electrodos que pueden asignarse a uno o dos de los cuatro canales de amplificación. El imán, un aparato circular pequeño que la persona utiliza para deslizar en línea por la cabeza donde está ubicado el neuroestimulador, detecta las ondas cerebrales anormales asociadas al inicio de una convulsión y permite que el neuroestimulador registre esa actividad cerebral anormal para que el personal clínico pueda identificarlo, revisar los datos y ajustar, si es necesario, la configuración del neuroestimulador. Además, permite detener de forma temporal la estimulación.

Una vez que el neuroestimulador recibe esa información, envía breves pulsos de estimulación eléctrica en la zona del cerebro en la que detecta el foco activador de la convulsión. Cuando la información es recopilada por el neuroestimulador, ésta se procesa por un monitor remoto (compuesto por un ordenador portátil, un programa de software y un lector que se coloca sobre el neuroestimulador, y, presionando un botón en el ordenador portátil, los datos son remitidos a dicho monitor remoto). Posteriormente, los datos son enviados al profesional clínico mediante un software de transferencia de datos. Además, el usuario posee una tarjeta de identificación para conocer qué actividades o procedimientos puede realizar, qué producto de NeuroPace se ha implantado, así como el nombre y número de teléfono de su profesional clínico [3].

Hasta el momento, se han desarrollado dos tipos de modelos de SNR, el 300 y el 320. Respecto a las características técnicas, el modelo 320 ofrece diversas ventajas en comparación con el modelo anterior (300). La capacidad de almacenamiento de los datos, en total, es de 1 megabyte (MB) frente a los 0,5 MB del modelo 300. Además, permite registrar 8 electrocorticografías (ECoG), con una duración de 90 segundos cada uno, es decir, guarda los 60 segundos antes de la activación y los 30 segundos posteriores [4]. Es conveniente enseñar al paciente y/o familiares a descargar los datos en el ordenador ya que, si se sobrepasa la capacidad, automáticamente se sobrescriben los datos.

La duración de la batería depende de la cantidad de estimulación administrada al paciente, aunque la duración estimada para el modelo

320 se estima que sea de casi 11 años. Sin embargo, ya que la batería es configurada de forma individual, la duración de ésta puede ser más o menos corta en función de cada persona [5]. Esta información se puede obtener a través del sistema de gestión de base de datos de NeuroPace [6].

Otro aspecto destacable es que el modelo 320 es compatible con la realización de resonancia magnética y la persona puede someterse a ella en cualquier parte del cuerpo, mientras que el modelo 300 no lo permite [6]. Cabe mencionar que para la realización de la resonancia magnética el especialista debe poner el SNR en modo de resonancia magnética de forma previa para evitar posibles daños [4,6].

Por otro lado, el modelo 320 permite que el profesional sanitario programe la impedancia del neuroestimulador (i.e. medida de oposición que presenta un circuito a una corriente cuando se aplica una tensión) para que se ponga en funcionamiento después de que se implante quirúrgicamente, además de ajustarlo posteriormente según el seguimiento de la actividad cerebral (Tabla 1).

Este dispositivo también posee un indicador de reemplazo electivo que notifica al paciente el tiempo que le falta al neuroestimulador para finalizar el servicio, aproximadamente con 3 meses de antelación antes del fin de su vida útil. En esos casos, es necesario cambiar a un voltaje de la batería igual al especificado de fábrica. Para ello, es necesario que la persona descargue sus datos diariamente en la base de datos denominada “sistema de gestión de datos de pacientes”. Además, el profesional sanitario puede revisar dicha base de datos para hacer comprobaciones y re-programar la configuración del neuroestimulador, en caso de que fuera necesario [6].

Por otro lado, el indicador de fin del servicio significa que el neuroestimulador tiene un nivel bajo de batería y puede perder algunas funciones, por lo que cuando se detecta un voltaje de 2.30 aparecerá en su portal una notificación indicando un bajo nivel de la batería del neuroestimulador [6].

Tabla 1. Características técnicas de la batería

Características	Modelo SNR 320-K	Modelo SNR 300-K
Indicador de reemplazo electivo	2.37 W	2.75 W
Fin de servicio	2.30 W	2.70 W
Resonancia magnética	Sí	No
Impedancia programada	Sí	No
Capacidad de almacenamiento de datos	1 MB: almacena 8 EcoG (90 segundos de duración cada uno)	0.5 MB

EcoG: Electroencefalografía; **IRE:** Indicador de reemplazo electivo; **SNR:** Sistema de neuroestimulación receptiva; **MB:** Megabytes

Figura 1 Sistema de Neuroestimulación Receptiva

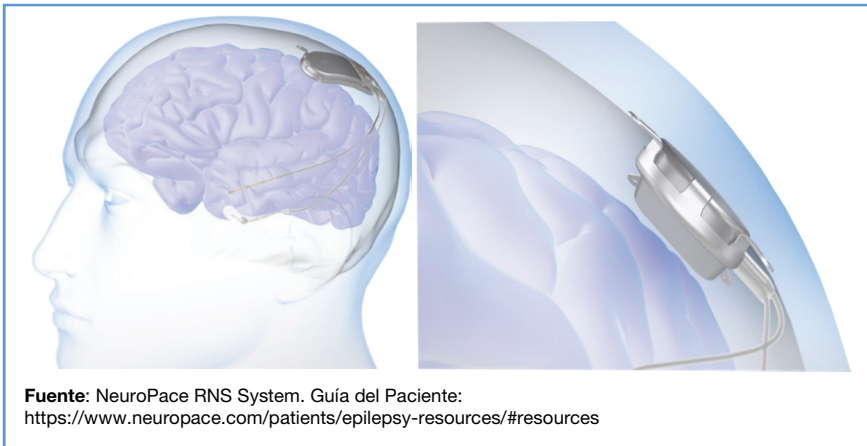
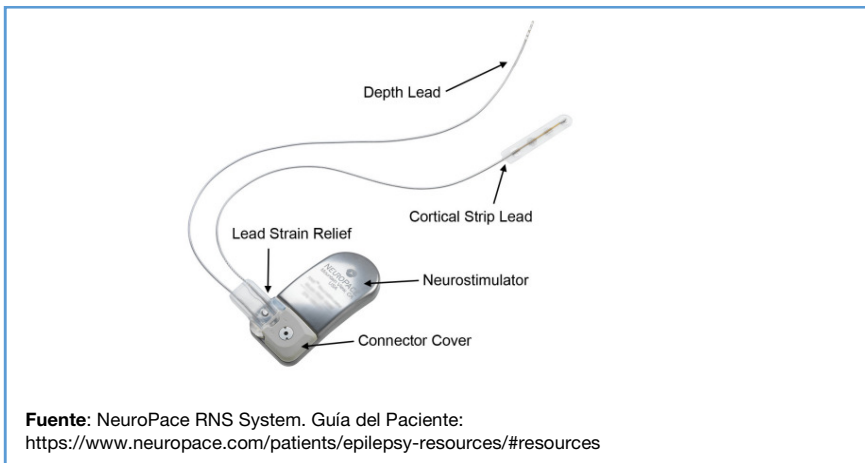


Figura 2 Sistema de Neuroestimulación Receptiva



Población diana

Esta tecnología está dirigida a población pediátrica con diagnóstico de epilepsia, con convulsiones de inicio parcial, no controladas por tratamiento farmacológico y que no son candidatas a cirugía cerebral.

Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

La epilepsia es un trastorno del sistema nervioso central en el que la actividad cerebral normal se altera, lo que provoca convulsiones o períodos de comportamiento y sensaciones inusuales, y a veces, pérdida de la consciencia [7]. Las causas de la epilepsia suelen ser múltiples, aunque entre las más comunes se encuentran las lesiones estructurales (reflejada en técnicas de neuroimagen, concordante en las alteraciones de electroencefalograma (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) [8].

El padecimiento de esta condición de salud 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 [9].

Existe una proporción significativa de menores que presentan epilepsia en los primeros 3 años de su vida [10]. Además, la comorbilidad cognitiva (p. ej. discapacidad intelectual), y conductual (problemas neuroconductuales) es más frecuente entre la población infantil farmacorresistente [10] y en aquellos con una alta carga de convulsiones [10,11]. Las comorbilidades asociadas empeoran el lenguaje y las habilidades sociales afectando al funcionamiento psicosocial del menor en el largo plazo. No obstante, el espectro de comorbilidades asociadas es ampliamente variable, como resultado de la etiología de la epilepsia [12]. La irrupción de epilepsia en edad temprana también se asocia con mayores tasas de mortalidad [13].

Las crisis epilépticas se han descrito en la literatura como una aparición transitoria de signos y/o síntomas provocados por una actividad

cerebral transitoria anormalmente excesiva o sincrónica [14]. Estas 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 las crisis focales con evolución tónico-clínica bilateral, referenciadas anteriormente en la literatura como “crisis parcial con generalización secundaria” [8].

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 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” [14]. Esta clasificación se basa en estudio que muestran que, cuando fallan dos fármacos antiepilépticos, la posibilidad de una respuesta completa con nuevos intentos terapéuticos se reduce sustancialmente [8].

Por ello, el control adecuado de las convulsiones es fundamental para el tratamiento de la epilepsia en menores de edad. En este sentido, los sistemas de neuroestimulación, y entre ellos el SNR se ha desarrollado con el fin de evitar las convulsiones en el lugar de origen, y parece ser uno de los sistemas con mayor capacidad para monitorizar la actividad cerebral y responder a ella con pequeños impulsos eléctricos, a fin de interrumpir la actividad y normalizar las ondas de frecuencia antes de que la persona sienta síntomas convulsivos [3]. Por tanto, es posible que la población pediátrica se pueda beneficiar potencialmente de este sistema.

Área de especialización/abordaje

Neurología y neurocirugía pediátrica.

Dirección web de los documentos publicados

Se pueden consultar los documentos publicados sobre el SNR, distribuido por NeuroPace Inc. (Mountain-view, CA, EE. UU.), así como su autorización desde 2013 en pacientes mayores de edad con convulsiones focales de inicio parcial frecuentes e inhabilitantes, refractarias a dos o más tratamientos farmacológicos anticonvulsivos, autorizado por la FDA de EE.UU., en el siguiente enlace: (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P100026>).

Desarrollo y uso de la tecnología

Grado de desarrollo de la tecnología

El SNR es una tecnología emergente de finalidad neuroestimuladora, en bucle cerrado, capaz de detectar la actividad cerebral anormal mediante un algoritmo de detección de crisis predefinido, permitiendo de este modo administrar la estimulación eléctrica según la frecuencia y la gravedad de la crisis para reducir las convulsiones [15]. Este sistema ha mostrado su eficacia en términos de reducción de la frecuencia de convulsiones como terapia complementaria para adultos de 18 años o más, con epilepsia farmacorresistente y convulsiones de inicio parcial frecuentes e incapacitantes localizadas en 2 o menos (< 2) focos epileptógenos [16,17]. Además, también se ha informado de un porcentaje de reducción media de las convulsiones del 44% al año del implante, del 53% a los 2 años y del 66% a los 5 años [16,17]. Los efectos adversos informados por los ensayos clínicos efectuados, están relacionados con la implantación (sangrado y/o infección), pero no con la estimulación cerebral, y parecen ser bien tolerados. No se han reportado efectos adversos relacionados con la estimulación cerebral [16,17]. Los pocos estudios de casos realizados en población pediátrica (< 18 años) con el SNR, han informado de una reducción de al menos un 50% de las convulsiones [18,19].

Desde 2013, el SNR se distribuye por NeuroPace (Mountain-view, CA, EE. UU), aprobado por la FDA para personas mayores de edad con convulsiones de inicio parcial y refractario a dos o más tratamientos farmacológicos. Hasta el momento, no cuenta con marcado CE ni tiene aprobación por la FDA para menores de 18 años.

Tipo y uso de la tecnología

El SNR es una tecnología de uso terapéutico y su objetivo es reducir la frecuencia e intensidad de las convulsiones causadas por la EFR (entendiéndose por 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 neurología y la neurocirugía.

Relación con tecnologías previas

El uso del SNR podría ser complementario al tratamiento habitual, para el control de las convulsiones en población pediátrica (<18 años).

Tecnología alternativa en uso actual

El tratamiento habitual para el control de las convulsiones en población pediátrica son los fármacos antiepilépticos (FAE) y la cirugía cerebral. Hasta el momento los FAE de segunda generación con mayor evidencia para las crisis focales, con o sin generalización secundaria en población pediátrica (> de 4 años) son el Levetiracetam y el Lacosamida. En población pediátrica menor de 4 años de edad, la evidencia sobre su eficacia es muy limitada. La vía de administración es oral o parenteral, lo cual supone una ventaja para esta población [20,21]. En pacientes que no responden al tratamiento farmacológico, la cirugía cerebral ha sido fundamental para eliminar o reducir la frecuencia o la gravedad de las crisis epilépticas, mediante la resección o desconexión de la zona epileptógena [22,23].

Otras técnicas quirúrgicas son la radiocirugía estereotáctica [24], la termorregulación con radiofrecuencia guiada [25] o la terapia térmica intersticial con láser [26].

En la actualidad existen cuatro tipos de técnicas de neuroestimulación no invasivas para el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente en población pediátrica, aparte de la SNR. Entre ellas se encuentran: estimulación del nervio vago (ENV), estimulación cerebral profunda (ECP) [27], la estimulación magnética transcraneal (EMT); y la estimulación eléctrica transcraneal, una variante de la EMT [27–29]. Cada una de ellas ha mostrado resultados positivos en la reducción de la frecuencia de las convulsiones, aunque no existe evidencia de calidad que compare estas técnicas entre sí. Una revisión reciente concluye que en cada una de ellas, existe una variabilidad significativa en la respuesta del paciente, debido a los factores específicos de cada persona [28].

En general, las técnicas de neuroestimulación por sí solas rara vez consiguen una remisión total de las convulsiones, por lo que se recomienda su utilización complementaria a la terapia farmacológica y como alternativa a la cirugía tradicional [26,30].

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

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

Además, este sistema parece minimizar los efectos adversos asociados a otros tratamientos, favoreciendo una mejor calidad de vida del paciente pediátrico y sus familiares.

Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

Por el momento, el SNR no dispone de autorización CE de la Unión Europea (ni en personas adultas ni en menores). Hasta el momento, sólo tiene autorización para su comercialización por parte de la FDA para su uso en personas a partir de 18 años.

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

Incidencia/Prevalencia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que alrededor de 50 millones de personas padecen epilepsia en el mundo, considerándola el segundo trastorno neurológico más frecuente [9]. En menores de 15 años, más de 10,5 millones presentan un diagnóstico de epilepsia, lo cual representa el 25% de la población mundial total con epilepsia [31]. En Europa, afecta aproximadamente a 6 millones de personas, aunque 15 millones podrían presentar epilepsia en algún momento de la vida, según las estimaciones de la Sociedad Española de Neurología (SEN) [8].

En el contexto español, el estudio realizado en 2011 por la Fundación Española de Enfermedades Neurológicas, estima que este trastorno está presente en cerca de 400.000 pacientes y de éstos, un alto porcentaje (entre el 8 y el 33%) son farmacorresistentes [32]. Asimismo, en cuanto a su incidencia en niños de 6 a 14 años, esta se presentan en 3.7 casos por cada 1.000 habitantes [32].

Carga de la enfermedad

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 [8].

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, así como el absentismo escolar, entre otros, presentan un alto impacto para el sistema sociosanitario y educativo [33].

Por otra parte, la epilepsia supone la tercera causa más frecuente de atención neurológica en los servicios de urgencias en el contexto español [34,35]. 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).

Respecto al impacto socioeconómico de la epilepsia pediátrica, un estudio realizado en España en el año 2000 informó que, sumando los costes directos e indirectos, el coste medio por paciente y año en el grupo de epilepsia controlada supuso 2.008,24€, y en el de la epilepsia no controlada, (farmacorresistente) de 5.097,21€, es decir, 2.6 veces superior [32,36]. Por el momento, no se cuenta con más datos actualizados sobre el impacto socioeconómico de la epilepsia pediátrica.

Requerimientos para usar la tecnología

Requerimiento de infraestructura y formación

El uso del SNR requiere de formación a los profesionales especialistas que lo apliquen, con el fin de asegurar una adecuada implantación del sistema. En la página web de la compañía distribuidora NeuroPace, se detalla que el uso clínico del SNR debe ser implantando por neurocirujanos con experiencia en implantes subdurales y estereotáctico de electrodos intraparenquimatosos y en el tratamiento quirúrgico de epilepsia refractaria. Además, los especialistas deben trabajar en Centros de referencia en cirugía de epilepsia con equipos multidisciplinarios y completar un programa de formación que les permita demostrar su capacitación en el monitoreo ECoG, farmacología antiepiléptica y selección de pacientes para cirugía de epilepsia. Según se informa, en los casos donde el personal de neurología cuente con los requisitos de experiencia y certificación, pero no trabajan en Centros de referencia en cirugía de epilepsia con equipos multidisciplinarios, pueden ser valorados y calificados por NeuroPace para realizar la programación posterior al implante del SNR [37].

Asimismo, se precisa que el paciente pueda recibir formación adecuada sobre el manejo del SNR a partir de sus especialistas, acerca de cómo usar el monitor remoto (portátil, vara, accesorios del SNR, etc.), antes de recibir el alta hospitalaria; con el fin de descargar los datos recopilados por el neuroestimulador (recomendable al menos 1 vez al día) y enviarlos a un repositorio de datos (recomendable al menos 1 vez a la semana). Este procedimiento es necesario para revisar los registros de las convulsiones y regular la configuración del SNR, según sea necesario, en las visitas de seguimiento con los especialistas [3].

Por el momento, las formaciones están limitadas a los especialistas de los EE.UU.

Coste y precio unitario

El coste asociado al SNR en población pediátrica (<18 años) no está disponible en la web de NeuroPace (<https://www.neuropace.com/>). No obstante, se realizó una consulta sobre su coste en noviembre de 2022 a la empresa proveedora (NeuroPace) pero no se ha obtenido respuesta.

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 2. En la Tabla 2 se describen los resultados obtenidos en cada una de las bases de datos consultadas.

Tabla 2. Resultados de la búsqueda bibliográfica			
Base de datos (plataforma)	Fecha inicial	Fecha de acceso	N° de resultados
Medline (Ovid)	1946	07/09/2022	54
EMBASE (Elsevier)	1974	07/09/2022	71
WOS (Clarivate Analytics)	1900	08/09/2022	37
Cinahl (Ebsco)	1965	08/09/2022	5
TOTAL			167
Duplicados (tras fusionar las búsquedas)			76
TOTAL, sin duplicados			91

Inicialmente se localizaron 167 referencias bibliográficas, 91 una vez eliminados los duplicados, de las cuales, tras la lectura de texto completo, se incluyeron 2 revisiones sistemáticas (RS) [38,39] y cuatro estudios primarios [19,40–42]. El anexo 3 muestra el diagrama de las cifras de 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 4.

Características de los estudios incluidos

A continuación, se muestra una síntesis de las características más relevantes de los estudios seleccionados. En la Tabla 3 y Tabla 4 se muestran las características de las dos RS y de los cuatro estudios primarios incluidos.

Revisiones sistemáticas

En la RS de Khan et al. (2021) [38] se incluyeron 8 estudios retrospectivos sobre SNR, con un total de 46 participantes (41 con datos de resultado disponibles), menores de 19 años con EFR. Se ofrecen datos de los pacientes individuales en los estudios que lo informaron. La edad media de los participantes estuvo entre 7-18 años, con una duración media de la epilepsia de 8.8 años y un seguimiento medio de 15.4 meses en 7 estudios (el restante no reporta la duración de la enfermedad y solo ofrece la media de seguimiento, que fue de 22 meses). El tipo de convulsión no se informó en 23 participantes (56.1%). En el resto hubo 11 pacientes con crisis focales, 6 generalizadas y un caso con ambos tipos. Quince participantes (36.6%) habían tenido cirugía de sección previa, y 2 (5%) cirugía de ENV. La medida de resultado principal fue la reducción en la frecuencia de las convulsiones en el último seguimiento, categorizada como favorable (reducción $\geq 50\%$) o desfavorable (reducción $< 50\%$). La medida de resultado secundaria fue la infección. No se realizó un Metaanálisis (MA) de datos individuales dada la heterogeneidad de los criterios de inclusión de los estudios, y tan solo se calculó la tasa acumulada bruta.

En la RS de Kerezoudis et al. (2022) [39] se incluyeron ocho estudios retrospectivos, seis de ellos también incluidos en la de Khan et al. (2021) [38]. El total de participantes fue de 45, a los que se sumaron 4 tratados en el centro de los autores de la revisión. La edad mediana fue de 15 años, la mediana de duración de la epilepsia fue de 10 años (RIQ: 7.55-12.2, $n = 22$) y la mediana de seguimiento fue de 22 meses (RIQ: 16-22, $n = 44$). Veintidós participantes (44.9%) se habían sometido a cirugía previa. La medida de resultado principal fue la reducción de la frecuencia de las convulsiones, también con el criterio del 50% para definir a pacientes según su respuesta. Las medidas de resultado secundarias fueron las complicaciones y eventos adversos del tratamiento.

Estudios primarios

El estudio retrospectivo de Beaudreault et al. (2022) [40] incluyó un total de 14 participantes de un único hospital (11 de ellos menores de 18 años) con un seguimiento de 2 años. Diez participantes presentaban convulsiones generalizadas (90%) y uno de ellos focal y generalizada (10%). Siete (63%) tuvieron cirugías previas. La zona estimulada más frecuente fue el núcleo talámico centro medial (NTC) ($n = 6$, 54%), seguida del núcleo talámico anterior (NTA), en cinco participantes (46%). La

medida de resultado principal fue la reducción en la frecuencia, intensidad y duración de las convulsiones. Como medida secundaria recogieron cualquier evento adverso relacionado con la implantación del SNR.

El estudio de Hartnett et al. (2022) [41] incluyó ocho participantes, de un solo hospital, con una edad media de 14.4 años (rango de 8-17 años) y un seguimiento medio de 16.5 meses. La mitad de los participantes tuvieron cirugía previa antes de participar en el estudio. La zona estimulada, más frecuentemente, fue el hipocampo, en dos participantes (25%). Los autores del estudio utilizaron el modelo más reciente de SNR 320. La medida de resultado principal fue la reducción de la frecuencia de las convulsiones y como secundaria se recogió cualquier evento adverso del tratamiento.

El estudio prospectivo de Roa et al. (2022) [42] incluyó 15 participantes de un solo hospital, con una edad media de 13.4 años, una duración media de la epilepsia de 9.4 años y un seguimiento medio de 6 meses. Trece participantes (86.6%) presentaban convulsiones generalizadas y 7 (47%) tuvieron cirugía previa. La zona estimulada más frecuentemente, fue el NTC en 6 participantes (40%). La medida de resultado principal fue la reducción de la frecuencia de las convulsiones y también se evaluaron complicaciones y efectos adversos.

Por último, el estudio observacional retrospectivo multicéntrico de Nagahama et al. (2021) [19] incluyó 17 participantes (submuestra menor de 18 años), con una edad media de 12.6 años, una duración media de la epilepsia de 7 años y un seguimiento medio de 1.3 años. El tipo de convulsión fue focal en 11 participantes (65%). La medida de resultado principal fue la reducción en la frecuencia, intensidad y duración de las convulsiones. Como medida secundaria se recogió cualquier evento adverso relacionado con el tratamiento.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Revisiones sistemáticas

La valoración de la calidad metodológica de las RS incluidas, evaluadas siguiendo los criterios AMSTAR-2 [43] se encuentra disponible en el anexo 5. A continuación, se realiza una valoración general de los 7 dominios críticos de esta escala.

Las RS establecen una declaración explícita de que el método de la revisión fue establecido con anterioridad a su realización y que ha sido justificada cualquier desviación significativa del protocolo [38,39] (Criterio 2).

En las dos RS se consultó al menos 2 bases de datos bibliográficas (relevantes para la pregunta de investigación), se proporcionaron palabras claves y la estrategia de búsqueda ejecutada y la justificación de las restricciones de publicación (Criterio 4). Sin embargo, ninguna de las RS ofreció un listado de los estudios excluidos (Criterio 7).

En una de las RS se consideró el riesgo de sesgo de los estudios incluidos (evaluado con la escala ROBINS-I [38]) al interpretar los resultados de la revisión. En la otra no se llevó a cabo una evaluación del riesgo de sesgo [39] aunque se comenta que la fuerza de la evidencia es muy baja al tratarse de pequeñas series de casos y estudios de caso único (Criterios 9 y 13)

Ninguna de las dos RS realizó un MA (Criterio 11), sino que se agruparon todos los participantes como si se tratase de un solo estudio. Kerezoudis et al. (2022) [39] informaron de posible sesgo de publicación de forma cualitativa, sin usar técnicas estadísticas (Criterio 15).

La valoración de la confianza general de los resultados de ambas RS fue considerada críticamente baja.

Estudios primarios

La valoración de la calidad metodológica de los estudios primarios incluidos, mediante la escala del *Institute of Health Economics* (IHE) [44] se encuentra disponible en el anexo 5.

Los criterios de la IHE establecen la valoración permitida para estudios prospectivos según cuatro categorías establecidas (+= Sí, -=No, P= Parcial, Poco Claro). La valoración de la IHE contempla asignar 1 punto por cada dominio puntuado como "Sí". Ante la ausencia de puntos de corte para valorar esta herramienta, se acordó el siguiente esquema de puntuación: 0-5=baja calidad; de 6-11=calidad moderada y de 12-17=alta calidad. En general, todos los estudios presentan una calidad metodológica moderada-alta.

Sólo en uno de los estudios [19] se pudo determinar que el reclutamiento de los pacientes con epilepsia se realizó de forma consecutiva. En otro estudio [40] los criterios de elegibilidad (inclusión y exclusión) fueron parcialmente claros, mientras que en ningún estudio los participantes entraron a participar en el estudio en un punto similar de la epilepsia en cuanto a la duración, tipo de la epilepsia y comorbilidades.

En Beaudreault et al. (2021) se recogió la medida de resultado de reducción de la frecuencia de las convulsiones de forma autorreportada [40]. Todos los estudios informaron de la frecuencia, duración e intensidad pre-post intervención, recogiendo los eventos adversos

asociados a la intervención; haciendo explícita la declaración de intereses de los autores [19,40–42].

Tabla 3. Características de las revisiones sistemáticas incluidas		
Estudio (año), país	Khan et al. (2021), EE. UU. [38]	Kerezoudis et al. (2022), EE. UU. [39]
Diseño	RS	RS
Nº y diseño de los estudios incluidos	35 estudios (19 retrospectivos, 16 prospectivos) De los 35 estudios, 8 se centraron en SNR (todos retrospectivos)	8 estudios (7 retrospectivos y 1 serie de 4 casos)
N	41	49
BBDD consultadas	PubMed, Embase, Cochrane Library, OpenGrey, and CINAHL Plus Hasta el 19 de febrero de 2021	Medline/ PubMed, Scopus and Cochrane Database Hasta el 1 de septiembre de 2021
Población	Pediátrica <19 años con EFR	Pediátrica <18 años con EP
Edad media (% de mujeres)	5 (rango 7-18) (12.5%)	15 (62.5%) mediana
Duración de la epilepsia (años)	8.8 ± 4.41	10 (IQR: 7.55 12.2) (n = 22) mediana
Tipo de convulsiones	Focal: 11 (26.9%) Generalizada: 6 (14.6%) Desconocida: 23 (56.1)	NR
Cirugía previa	Si: 15 (36.6%) Si [^] : 2 (5%) No: 24 (58.5%)	Si [^] : 22 (44.9%) No: 27 (55.10%)
Seguimiento de la intervención (meses)	15.4 ± 3.88	22 (RIQ:16-22) (n = 44) mediana

Tabla 3. Características de las revisiones sistemáticas incluidas

Estudio (año), país	Khan et al. (2021), EE. UU. [38]	Kerezoudis et al. (2022), EE. UU. [39]
Instrumento utilizado para evaluar el riesgo de sesgo	Escala Cochrane (ROBINS-I)	No
Medidas de resultado	Frecuencia de las convulsiones Secundaria: Infecciones	Frecuencia de las convulsiones Secundarias: complicaciones, infecciones, hematomas, déficits neurológicos debidos a la implantación del SNR
MA	No	Si†

* N de las personas que cumplen con los criterios de inclusión de este informe (<18 años intervenidos con SNR)

^: Cirugía previa de ENV: estimulación del nervio vago

†: Metaanálisis de estudios de casos

ENV: Estimulación del Nervio Vago; RIQ: Rango Intercuartílico; SNR: Sistema de neuroestimulación receptiva; NR: No Reportado

Tabla 4. Características de los estudios primarios incluidos

Estudio (año), país	Beaudreault (2022), EE. UU. [40]	Hartnett (2022), EE. UU. [41]	Roa (2022), EE. UU. [42]	Nagahama (2021) EE. UU. [19]
Diseño	Observacional retrospectivo de un solo centro	Observacional retrospectivo de un solo centro	Observacional. prospectivo de un solo centro	Observacional retrospectivo multicéntrico
N	11*	8	15*	17*
Población, Edad media (% de mujeres)	Pacientes con epilepsia y con al menos 1 implante de electrodo en el núcleo talámico, 13.9 ± 2.70 % de mujeres: NR	Pacientes con epilepsia farmacorresistente, 14.4 (8-17 años) % de mujeres: 3%	Pacientes con epilepsia farmacorresistente (solos o combinados) o no respondedores a intervenciones previas (ablación con láser, resección quirúrgica, o implantación del sistema de ENV), 13.43 ± 3.36 % de mujeres: 6%	Pacientes con epilepsia farmacorresistente de inicio en la infancia, 12.6 ± 3.9 % de mujeres: 24%
Duración de la epilepsia (años)	NR	NR	9.4 ± 3.68	7 ± 4
Tipo de convulsiones	Focal: 0 (0%) Generalizada: 10 (90%) Focal y Generalizada: 1 (10%)	NR	-Focal: 2 (13.3%) -Generalizada: 13 (86.6%)	-Focal: 11 (65%) -Multifocal: 6 (35%) -Generalizada: 0 (0%)
Cirugía previa[†]	Sí: 7 (63%) No: 4 (37%)	Sí: 4 (50%) No: 4 (50%)	Sí: 7 (47%) No: 8 (53%)	NR
Zona estimulada	NTA: 5 (46%) NTC: 6 (54%)	<ul style="list-style-type: none"> Hipocampo: 2 (25%) Occipital: 1 (12.5%) Hipocampo y Occipital: 1 (12.5%) Hipocampo y parietal: 1 (12.5%) 	<ul style="list-style-type: none"> NTA: 1 (6.7%) NTA e hipocampo: 1 (6.7%) NTA y corteza temporal: 1 (6.7%) NTC: 6 (40%) NTC e hipocampo: 2 (13.3%) NTC y corteza frontal: 3 (13.3%) 	NR

Tabla 4. Características de los estudios primarios incluidos

Estudio (año), país	Beaudreault (2022), EE. UU. [40]	Hartnett (2022), EE. UU. [41]	Roa (2022), EE. UU. [42]	Nagahama (2021) EE. UU. [19]
		<ul style="list-style-type: none"> • Parietal: 1 (12.5%) • Ínsula: 1 (12.5%) • Parietal e ínsula: 1 (12.5%) 	<ul style="list-style-type: none"> • NTC y área motora suplementaria: 1 (6.7%) 	
Intervención y duración	SNR 2 ± 2.04 (años)	SNR, modelo 320 Duración media de 16.5 meses	SNR Duración media de 6 meses después del SNR	SNR Duración media: 1.3 ± 0.7 (años)
Medidas de resultado	-Frecuencia, intensidad y duración de las convulsiones -Seguridad	-Frecuencia de las convulsiones -Seguridad	-Frecuencia de las convulsiones -Seguridad	-Frecuencia, intensidad y duración de las convulsiones -Seguridad
<p>* N de las personas que cumplen con los criterios de inclusión de este informe (≤18 años intervenidos con SNR); ENV: Estimulación del Nervio Vago; NTA: Núcleo Talámico Anterior; NTC: Núcleo Talámico Centro Medial; NR: No Reportado; SNR: Sistema de neuroestimulación receptiva; * Tipo de cirugías previas utilizados en cada uno de los estudios primarios: p.a. ENV, callosomías</p>				

Riesgos y seguridad

Todos los estudios incluidos [19,38–42] reportaron datos de seguridad.

En la RS de Khan et al. (2021) [38] (n= 46) se reportaron cuatro infecciones, en las que dos de ellas requirieron la extracción de los electrodos y otras dos fueron tratadas con antibióticos. En la RS de Kerezoudis et al. (2022) [36] (n=49) se observaron infecciones del hardware interno en 4 participantes (8%), sin que se produjeran hematomas intracraneales o déficits neurológicos asociados.

En Hartnett et al. (2022) [41] se observó, después de dos semanas de la cirugía de implante del SNR, eritema y drenaje del colgajo craneal en uno de los participantes (10%) que requirió la extracción del SNR. Tras completar un ciclo de antibióticos de 6 semanas, se le volvió a reimplantar el SNR y no se observaron complicaciones en el seguimiento.

En Nagahama et al. (2021) [19], tres participantes (18%) informaron efectos secundarios moderados relacionados con la estimulación, tales como dolor disestésico (ardor, cosquilleo u opresión) en la extremidad superior derecha y en la inferior derecha y uno (10%) fractura del cable del dispositivo que requirió intervención quirúrgica.

Tanto en el estudio de Beaudreault et al. (2022) [40] como en Roa et al. (2022) [42], ningún participante mostró efectos adversos que hicieran necesaria la interrupción del tratamiento o relacionados con la estimulación.

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 (Tabla 5). En las dos RS, la tasa acumulada cruda de pacientes que respondieron (reducción mayor al 50%) fue del 73.1% [38] y 79.5% [39], con un seguimiento mediano de 22 meses en ambos casos. Un 61% y 50% de pacientes, respectivamente, obtuvieron reducciones mayores al 75%.

Kerezoudis et al. (2022) [31] ofrecen la mediana de reducción según el tiempo de seguimiento, que fue del 75% (IQR: 56-88%) entre 0-12 meses (n = 10), 75% (IQR: 47-88%) entre los 12-24 meses (n = 37), y del 82% (IQR: 79-86%) en un período superior a 24 meses (n = 2).

Khan et al. (2021) [38] no obtuvieron diferencias significativas entre pacientes que respondieron y los que no en función de características sociodemográficas, etiología y tipo de epilepsia, tipo de cable y de estimulación, ENV o cirugía previa, o resultados de resonancia magnética antes de la implantación.

En los estudios primarios incluidos, la tasa de respuesta fue del 33% [40], 58.8% [19], 73.3% [34] y 100% [41] (Tabla 5), lo que supone una tasa acumulada cruda del 65.3% (32/49).

Intensidad de las convulsiones

Sólo dos estudios [19,40] evaluaron la intensidad de las convulsiones (ver Tabla 5).

En Beudreault et al. (2022) [39] un participante (10%) informó que la intensidad de las convulsiones fue “mucho mejor”, dos participantes (18%) informaron que la reducción de la intensidad de las convulsiones fue “mejor”, mientras que un participante (10%) informó de una reducción “peor”. Por otro lado, 3 de los participantes (27%) no informaron de cambios en la intensidad de sus convulsiones y para 4 de ellos (36%) no se ofrecieron datos.

Por otra parte, en la cohorte del estudio de Nagahama et al. (2021) [19] 11 de los participantes (65%) informaron que la intensidad de las convulsiones disminuyeron.

Duración de las convulsiones

Asimismo, Beudreault et al (2022) [40] y Nagahama et al. (2021) [19] evaluaron la duración de las convulsiones (ver Tabla 5).

En Beudreault et al. (2022) [39] seis participantes (54%) informaron que el tiempo de duración de las convulsiones disminuyó, mientras que un participante (10%) no informó de cambios en la duración de las convulsiones. Para cuatro de los participantes (36%) no se ofrecieron datos.

Por otro lado, en Nagahama et al. (2021) [19] nueve de los participantes (53%) informaron de una disminución de la duración de las convulsiones.

Evaluación económica

Descripción y análisis de resultados

No se han encontrado estudios de coste-efectividad o de evaluación económica que evalúen el impacto económico de esta tecnología en la cohorte poblacional pediátrica que cumplan con los criterios de búsqueda de esta revisión. Existe un estudio en población adulta realizado en EE.UU., que estimó que el coste medio del implante del SNR en población adulta con epilepsia farmacorresistente es de aproximadamente 41.173 dólares, sin tener en cuenta los costes de reemplazo del neuroestimulador o la programación del SNR [44]. Según el método de estimación de utilidad a 9 años, estos autores informan que el SNR con farmacoterapia en comparación con la farmacoterapia sola, es rentable [44]

.

Tabla 5. Resultados de efectividad

Medida de resultado	Khan (2021) [38] RS (N=41)	Kerezoudis (2022) [39] RS (N=49)	Beaudreault (2022) [40] (n=11)	Hartnett (2022) [41] (n=8)	Roa (2022) [42] (n=15)	Nagahama (2021) [19] (n=17)
<i>Reducción de la frecuencia de las convulsiones</i>	>50%: 73.1% (30/41) >75%: 60.9% (25/41) 100%: 9.8% (4/41)	>50%: 79.5% (35/44) >75%: 50% (22/44)	≥50%: 33.3% (3/9) ≥75%: 33.3% (3/9) 100%: 0% (0/9)	>≥50%: 100% (8/8) ≥75%: 87.5% (7/8) 100%: 25% (2/8)	≥50%: 73.3% (11/15) ≥75%: 40% (6/15) 100%: 0% (0/15)	≥50%: 58.8% (10/17) ≥90%: 23.5% (4/17) 100%: 6% (1/17)
<i>Reducción de la intensidad de las convulsiones</i>	NR	NR	Mucho mejor: 12.5% (1/8) Mejor: 25% (2/8) Sin cambios: 50% (4/8) Peor: 12.5% (1/8)	NR	NR	Disminuye: 65% (11)
<i>Duración de las convulsiones (tiempo)</i>	NR	NR	Disminuye: 85.7% (6/7) Sin cambios: 14.3% (1/7)	NR	NR	Disminuye: 53% (9)

NOTA: los tamaños muestrales descritos de los estudios primarios excluyen los sujetos mayores de 17 años. En todos los estudios, la discrepancia entre el tamaño muestral y el denominador de la tasa de reducción se debe a casos perdidos.

NR: No reportado

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 riesgos y beneficios de la implantación del SNR y recibir la formación adecuada sobre su funcionamiento, el manejo de los dispositivos externos, el software específico, y el procedimiento a seguir para transferir los datos cerebrales a su profesional [1].

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 (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, y a la aplicación del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

La utilización del SNR 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 el contexto español en población pediátrica, ni a nivel internacional.

Impacto en la organización de la tecnología

La implementación del SNR requiere de la adquisición del dispositivo, del software externo que almacena los datos, del sistema informático en el que se instala el software específico y permite el reajuste del tratamiento

individualizado, así como de la entrega de material fungible al paciente y sus familias, es decir, de los dispositivos externos para recoger los datos de la actividad cerebral (varillas, imán, ordenador portátil con el software instalado para la transferencia de los datos al profesional, y una tarjeta de identificación con el modelo del SNR instalado).

Esta es una tecnología que parece requerir ejecución en hospitales de referencia que concentren volúmenes considerables de pacientes pediátricos con epilepsia. 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. Asimismo, los pacientes y familiares deberán recibir una formación que les permita realizar un buen uso, mantenimiento y control de la tecnología. 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 SNR en combinación con la terapia farmacológica en población pediátrica. La evidencia disponible se restringe a series de casos con un total de aproximadamente 100 pacientes, con amplia heterogeneidad clínica, y en los que no se han evaluado resultados de calidad de vida relacionada con la salud. Sin embargo, los resultados obtenidos en la reducción de la frecuencia de las convulsiones son prometedores, con un porcentaje de pacientes que responden al tratamiento (reducción mínima del 50%) superior al 70% y más de la mitad reducen más de un 75% la frecuencia de las convulsiones. La intensidad y la duración de las convulsiones disminuyeron después del implante del SNR en los dos estudios primarios que evaluaron estas variables. Unido a un perfil de seguridad aceptable, según los datos disponibles, la tecnología podría tener un impacto importante en la mejora de la calidad de vida de estos pacientes.

Difusión e introducción esperada de la tecnología

Por el momento, el SNR sólo tiene aprobación por la FDA para su uso en EE.UU., en personas con EFR con convulsiones de inicio parcial y localizadas en 1 o 2 (≤ 2) focos epileptógenos a partir de 18 años. Los ensayos clínicos publicados en este grupo poblacional parecen indicar que los efectos adversos asociados a la implantación (y no al dispositivo SNR) parecen ser bien aceptados. Por otra parte, la formación del personal de neurología y neurocirugía en el implante de esta tecnología, así como de centros de referencia en cirugía de epilepsia con equipos multidisciplinarios, pueden ser una barrera organizacional para ofrecer el SNR a las familias de menores de 18 años que sean potencialmente candidatos a recibir dicha tecnología.

El SNR no cuenta con la aprobación de la Unión Europea para su distribución en Europa, ni tampoco con la aprobación de la FDA para su uso en población pediátrica. Por tanto, cabe esperar una lenta introducción del SNR en el mercado a corto plazo en población pediátrica, requiriendo aún de ensayos clínicos para establecer conclusiones más sólidas sobre su mayor eficacia, seguridad y coste efectividad en este grupo poblacional.

Investigaciones en curso y recomendaciones

Investigación en curso

A partir de la búsqueda realizada en el registro de estudios clínicos ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) en octubre de 2022 se identificaron cuatro registros en curso sobre el SNR para el control de las convulsiones en pacientes pediátricos con diagnóstico de EFR (Tabla 6).

Tabla 6. Estudios en marcha sobre el SNR en población pediátrica con epilepsia farmacorresistente

Nº registro en trial.gov	Diseño	Objetivo	Tipo de convulsión	Población	Estado	Fecha esperada de finalización y tamaño muestral
NCT04839601 Estudio RESPONSE	EC	Demostrar que el SNR es seguro y eficaz como terapia complementaria en personas de 12 a 17 años de edad con epilepsia de inicio parcial farmacorresistente	Parcial	12-17 años	Reclutamiento	Diciembre 2027 (N=200)
NCT05339126	ECA	Generar datos preliminares de seguridad y eficacia para la neuroestimulación de respuesta cerebral de las redes tálamo corticales como terapia complementaria para reducir la frecuencia de convulsiones generalizadas en personas de 12 años o más con síndrome de Lennox Gastaut (SLG) farmacorresistentes	Generalizada	15 años o más	Reclutamiento	Junio 2026 (N=20)
NCT05147571 Estudio NAUTILUS	ECA	Demostrar que el SNR para la estimulación talámica es seguro y eficaz como terapia complementaria para la reducción de las convulsiones generalizadas primarias en personas de 12 años de edad o mayores que tienen epilepsia generalizada idiopática farmacorresistente	Generalizada	12 años o más	Reclutamiento	Diciembre 2026 (N=100)
NCT05283811	ECNAs	Comprender la base neurofisiológica y computacional del comportamiento auto programado ad hoc	NA	10-64 años	Reclutamiento	Marzo 2026 (N=205)

ECA: ensayo clínico aleatorizado; **ECNAs:** ensayo clínico no aleatorizado; **NA:** no aporta; **SNR:** Sistema de Neuroestimulación Receptiva.

Recomendaciones extraídas de guías y directrices

En 2019, el Manual de Práctica Clínica en Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología [8], establece niveles de evidencia y Grados de Recomendación Diagnóstico-Terapéuticas de grados A, B, C y de la categoría denominada Grupo de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología (GESEN) (ver anexo 6). 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, 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 [45].

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 de epilepsia 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.

Esta guía tampoco establece recomendaciones asociadas con el SNR.

Referencias y fuentes consultadas

1. NeuroPace. There's a smarter way to treat epilepsy [Internet]. 2022 [Accedido 26-09-2022]. Disponible en: <https://www.neuropace.com/>
2. Medical EXPO. Neuroestimulador implantable RNS®. [Internet]. 2022 [Accedido 26-09-2022]. Disponible en: <https://www.medicalexpo.es/prod/neuropace/product-84641-544681.html>
3. NeuroPace RNS System. Guía del Paciente [Internet]. [Accedido 26-09-2022]. Disponible en: <https://www.neuropace.com/patients/epilepsy-resources/#resources>
4. For the RNS® Neurostimulator Model RNS-300M and Model RNS-320. 2021.
5. NeuroPace RNS System | Focal Epilepsy Treatment Device [Internet]. [Accedido 17-11-2022]. Disponible en: <https://www.neuropace.com/patients/neuropace-rns-system/#how-it-works>
6. NeuroPace. RNS® System Physician Manual. For the RNS® Neurostimulator Model RNS-320 [Internet]. 2021 [Accedido 26-09-2022]. Disponible en: <https://www.neuropace.com/wp-content/uploads/2021/02/neuropace-rns-system-manual-320.pdf>
7. Epilepsia - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. [Accedido 29-11-2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/epilepsy/symptoms-causes/syc-20350093>
8. 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:
9. Organización Mundial de la Salud. Datos y cifras. Epilepsia [Internet]. 2022 [Accedido 11-10-2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
10. Wirrell E, Wong-Kisiel L, Mandrekar J, Nickels K. Predictors and course of medically intractable epilepsy in young children

- presenting before 36 months of age: A retrospective, population-based study. *Epilepsia*. 2012 Sep;53(9):1563–9.
11. Berg AT, Zelko FA, Levy SR, Testa FM. Age at onset of epilepsy, pharmaco-resistance, and cognitive outcomes: A prospective cohort study. *Neurology*. 2012 Sep 25;79(13):1384–91.
 12. Fattorusso A, Matricardi S, Mencaroni E, Dell'Isola GB, Di Cara G, Striano P, et al. The Pharmaco-resistant Epilepsy: An Overview on Existant and New Emerging Therapies. *Front. Neurol*. 2021 Jun 22;12.
 13. Jennum P, Pickering L, Christensen J, Ibsen R, Kjellberg J. Morbidity and mortality of childhood- and adolescent-onset epilepsy: A controlled national study. *Epilepsy Behav*. 2017 Jan;66:80–5.
 14. 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*. 2005 Apr;46(4):470–2.
 15. Geller EB. Responsive neurostimulation: Review of clinical trials and insights into focal epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018 Nov;88:11–20.
 16. Heck CN, King-Stephens D, Massey AD, Nair DR, Jobst BC, Barkley GL, et al. Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: Final results of the RNS System Pivotal trial. *Epilepsia*. 2014 Mar 22;55(3):432–41.
 17. Bergey GK, Morrell MJ, Mizrahi EM, Goldman A, King-Stephens D, Nair D, et al. Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology*. 2015 Feb 24;84(8):810–7.
 18. Kokoszka MA, Panov F, La Vega-Talbott M, McGoldrick PE, Wolf SM, Ghatan S. Treatment of medically refractory seizures with responsive neurostimulation: 2 pediatric cases. *J. Neurosurg. Pediatr*. 2018 Apr;21(4):421–7.
 19. Nagahama Y, Zervos TM, Murata KK, Holman L, Karsonovich T, Parker JJ, et al. Real-World Preliminary Experience With Responsive Neurostimulation in Pediatric Epilepsy. *Neurosurgery*. 2021 Nov 18;89(6):997–1004.
 20. van Dijkman SC, Alvarez-Jimenez R, Danhof M, Della Pasqua O. Pharmacotherapy in pediatric epilepsy: from trial and error to rational drug and dose selection – a long way to go. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*. 2016 Oct 2;12(10):1143–56.
 21. Santulli L, Coppola A, Balestrini S, Striano S. The challenges of

- treating epilepsy with 25 antiepileptic drugs. *Pharmacol. Res.* 2016 May;107:211–9.
22. Binnie CD, Polkey CE. Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993–1997: Recommended Standards. *Epilepsia.* 2000 Oct 5;41(10):1346–9.
 23. Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery - European Standards. *Eur. J. Neurol.* 2000 Jan;7(1):119–22.
 24. 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.* 2017 Nov;137:123–31.
 25. Bourdillon P, Devaux B, Job-Chapron A-S, Isnard J. SEEG-guided radiofrequency thermocoagulation. *Neurophysiol. Clin.* 2018 Feb;48(1):59–64.
 26. Hoppe C, Witt J-A, Helmstaedter C, Gasser T, Vatter H, Elger CE. Laser interstitial thermotherapy (LiTT) in epilepsy surgery. *Seizure.* 2017 May;48:45–52.
 27. 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.* 2019 Mar;23(3):274–84.
 28. Davis P, Gaitanis J. Neuromodulation for the Treatment of Epilepsy: A Review of Current Approaches and Future Directions. *Clin. Ther.* 2020 Jul;42(7):1140–54.
 29. Matern TS, DeCarlo R, Ciliberto MA, Singh RK. Palliative Epilepsy Surgery Procedures in Children. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2021 Oct;39:100912.
 30. Hyslop A, Tatachar P. Neuromodulation for Intractable Childhood Epilepsy. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2021 Oct;39:100918.
 31. Epilepsia en la infancia y la adolescencia [Internet]. [Accedido 11-10-2022]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-11/epilepsia-en-la-infancia-y-la-adolescencia/>
 32. García-Ramos R, Pastor AG, Masjuan J, Sánchez C, Gil A. FEEN: Informe sociosantario FEEN sobre la epilepsia en España. *Neurología.* 2011 Nov;26(9):548–55.
 33. Benavente I, Rubio E, Morales C, Tajada N, Tamargo P. Prevalence of epilepsy amongst adolescents in Huesca, Spain: a community-based study. *Eur. J. Neurol.* 2009 Oct;16(10):1138–43.
 34. INEbase / Mercado laboral / Actividad, ocupación y paro / Encuesta de población activa / Resultados [Internet]. [Accedido 11-10-

- 2022]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176918&menu=resultados&idp=1254735976595
35. 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]. *Rev. Neurol.* 2006;43(12):714–8.
 36. Argumosa A, Herranz JL. La repercusión económica de las enfermedades crónicas: El coste de la epilepsia infantil en el año 2000. *Bol Pediatr.* 2001;41:23–9.
 37. NeuroPace. Sistema NeuroPace® RNS® Breve declaración [Internet]. [Accedido 27-10-2022]. Disponible en: <https://www.neuropace.com/safety-spanish/>
 38. Khan M, Paktiawal J, Piper RJ, Chari A, Tisdall MM. Intracranial neuromodulation with deep brain stimulation and responsive neurostimulation in children with drug-resistant epilepsy: a systematic review. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2021 Oct;1–10.
 39. Kerezoudis P, Gyftopoulos A, Alexander AY, Keith Starnes D, Nickels KC, Worrell GA, et al. Safety and efficacy of responsive neurostimulation in the pediatric population: Evidence from institutional review and patient-level meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2022 Apr;129:108646.
 40. Beaudreault CP, Muh CR, Naftchi A, Spirollari E, Das A, Vazquez S, et al. Responsive Neurostimulation Targeting the Anterior, Centromedian and Pulvinar Thalamic Nuclei and the Detection of Electrographic Seizures in Pediatric and Young Adult Patients. *Front. Hum. Neurosci.* 2022 Apr 12;16.
 41. Hartnett SM, Greiner HM, Arya R, Tenney JR, Aungaroon G, Holland K, et al. Responsive neurostimulation device therapy in pediatric patients with complex medically refractory epilepsy. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2022 Aug 1;1–8.
 42. Roa JA, Abramova M, Fields M, Vega-Talbott M La, Yoo J, Marcuse L, et al. Responsive Neurostimulation of the Thalamus for the Treatment of Refractory Epilepsy. *Front. Hum. Neurosci.* 2022 Jul 15;16.
 43. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;j4008.
 44. Institute of Health Economics (IHE) Quality Appraisal of Case Series Studies Checklist. [Internet]. 2014 [Accedido 20-10-2022].

Disponible en: <https://www.ihe.ca/publications/ihe-quality-appraisal-checklist-for-case-series-studies>

45. 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*. 2009 Nov 3;51(6):1069–77.

Anexos

Anexo 1. Metodología empleada

Se realizó una RS 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 7. Criterios de selección de estudios	
Diseño:	<ul style="list-style-type: none">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	<ul style="list-style-type: none">Inclusión: personas <18 años (pediátricos) con diagnóstico de epilepsia.Exclusión: Cualquier persona con diagnóstico de epilepsia igual o mayor a 18 años.
Intervención	<ul style="list-style-type: none">Inclusión: Estudios que evalúen la técnica de neuroestimulación receptiva SNR. Exclusión: Otro dispositivo/técnica de neuroestimulación que no sea SNR siempre y cuando no la compare con SNR.
Comparador:	Ninguno, Fármacos anticonvulsivos, Cirugía cerebral tradicional, Estimulación cerebral profunda, Estimulación del nervio vago, Otras técnicas de neuroestimulación.
Medidas de resultado:	Estudios que al menos evaluaran una medida de resultado de:
Eficacia y efectividad	<ul style="list-style-type: none">Reducción de la frecuencia/intensidad/duración de las convulsiones en el último seguimiento en comparación con la frecuencia previa a la implantación de SNR.Variabes afectivas: ansiedad, depresión, estrés.Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).
Seguridad	Cualquier tipo de complicación asociada a la implantación del SNR
	<ul style="list-style-type: none">InfeccionesHematomasHemorragiasAccidente cerebrovascular

Tabla 7. Criterios de selección de estudios

- Otras complicaciones relacionadas con la implantación del SNR (si nos lo dice el artículo).
- Complicaciones post-quirúrgicas:
- Mareos
 - Somnolencia
 - Estados de confusión
 - Cualquier otro déficit neurológico
 - Eventos adversos leves/graves: espasmos musculares intermitentes, dolor disestésico (ardor, cosquilleo u opresión)
 - Otras complicaciones post-quirúrgicas (si nos lo dice el artículo)

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 sistema SNR en población pediátrica (<18 años), Se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas: Medline, Embase, WOS y CINAHL desde la fecha de inicio en cada base de datos hasta septiembre de 2022. Las estrategias de búsqueda desarrolladas y ejecutadas en las diferentes bases de datos pueden consultarse en el anexo 2.

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 las RS incluidas, evaluadas mediante los criterios AMSTAR 2 [43], mientras que los estudios primarios incluidos fueron evaluados mediante la escala del *Institute of Health Economics* (IHE) [44]. 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. Estrategia de búsqueda

MEDLINE		
1	exp Child/	2097645
2	(child* or stepchild* or step-child* or kid or kids or girl or girls or boy or boys or teen* or youth* or youngster* or adolescent* or adolescence or preschool* or pre-school* or kindergarten* or school* or juvenile* or minors or p?ediatric* or PICU).ti,ab	2293949
3	1 or 2.	3138389
4	exp Epilepsy/	122671
5	epilep*.ti,ab.	153505
6	4 or 5	181058
7	(responsive neurostimulation or "RNS").ti,ab.	7926
8	3 and 6 and 7	54

EMBASE		
1	'child'/exp	3223539
2	child*:ti,ab OR stepchild*:ti,ab OR 'step-child*':ti,ab OR kid:ti,ab OR kids:ti,ab OR girl:ti,ab OR girls:ti,ab OR boy:ti,ab OR boys:ti,ab OR teen*:ti,ab OR youth*:ti,ab OR youngster*:ti,ab OR adolescent*:ti,ab OR adolescence:ti,ab OR preschool*:ti,ab OR 'pre-school*':ti,ab OR kindergarten*:ti,ab OR school*:ti,ab OR juvenile*:ti,ab OR minors:ti,ab OR p?ediatric*:ti,ab OR picu:ti,ab	2833399
3	#1 OR #2	4328938
4	'epilepsy'/exp	281470
5	epilep*:ti,ab	226426
6	#4 OR #5	319335
7	'responsive neurostimulation':ti,ab OR 'rms':ti,ab	10347
8	#3 AND #6 AND #7	71

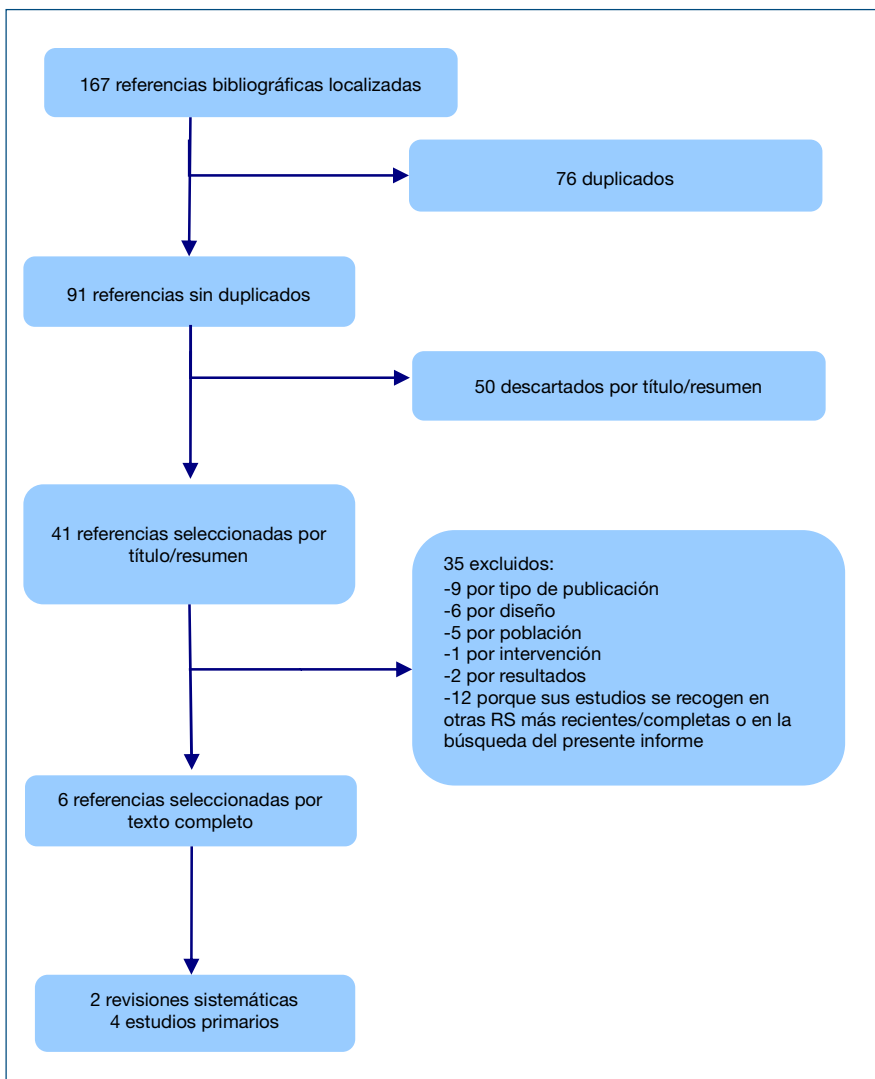
WOS

1	(TI=((child* or stepchild* or step-child* or kid or kids or girl or girls or boy or boys or teen* or youth* or youngster* or adolescent* or adolescence or preschool* or pre-school* or kindergarten* or school* or juvenile* or minors or p?ediatric* or PICU))) OR AB=((child* or stepchild* or step-child* or kid or kids or girl or girls or boy or boys or teen* or youth* or youngster* or adolescent* or adolescence or preschool* or pre-school* or kindergarten* or school* or juvenile* or minors or p?ediatric* or PICU))	3,279,176
2	TS=(epilep*)	202,257
3	(TI=((responsive neurostimulation or "RNS"))) OR AB=((responsive neurostimulation or "RNS"))	8,973
4	#3 AND #2 AND #1	37
5	#3 AND #2 AND #1	37

Cinahl

S1	((MH "Child+"))	748,345
S2	TI ((child* or stepchild* or step-child* or kid or kids or girl or girls or boy or boys or teen* or youth* or youngster* or adolescent* or adolescence or preschool* or pre-school* or kindergarten* or school* or juvenile* or minors or p?ediatric* or PICU)) OR AB ((child* or stepchild* or step-child* or kid or kids or girl or girls or boy or boys or teen* or youth* or youngster* or adolescent* or adolescence or preschool* or pre-school* or kindergarten* or school* or juvenile* or minors or p?ediatric* or PICU))	869
S3	S1 OR S2	1,182,377
S4	(MH "Epilepsy+")	21,015
S5	TI epilep* OR AB epilep*	23,784
S6	S4 OR S5	29,047
S7	TI ((responsive neurostimulation or "RNS")) OR AB ((responsive neurostimulation or "RNS"))	8,37
S8	S3 AND S6 AND S7	5

Anexo 3. Diagrama de flujo



Anexo 4. Estudios excluidos

N°	Referencias de estudios
Por tipo de publicación	
1	Adelson PD;Arango J;Falls N;Wilfong A;Williams K;Jarrar R;Troester M;Kerrigan J;Kensicki JF;Appavu B;Boerwinkle V; The use of responsive neuro stimulation (RNS) in adult and pediatric patients with diffuse and non-localizable seizure foci/networks. <i>Journal of Neurosurgery Pediatrics</i> . 2022. 29(3) 34
2	Ali I;Karakas C;Houck K;Handoko M;Curry D;Weiner H;Coorg R;Riviello J; Responsive Neurostimulation (RNS) in Treatment of Epilepsy in Tuberous Sclerosis Patients. <i>Annals of Neurology</i> . 2021. 90(SUPPL 26 S129).
3	Bernhardt L;Powers J;Petteys R;Powers R. Drug-resistant epilepsy and neurodevelopmental disabilities in randomized controlled trials of therapeutic devices. <i>Neurology</i> . 2018. 90 (15).
4	Bollo RJ;Wilson CA;Espinoza C;Orton K;Sweney MT. Responsive neurostimulation in pediatric drug-resistant epilepsy: Initial center experience. <i>Journal of Neurosurgery Pediatrics</i> 2022. 29 (3). 35
5	El Hallal M;Karkare S;Rodgers S;Kothare S. Safety & Feasibility of Responsive Neurostimulation in Children with Refractory Epilepsy. <i>Annals of Neurology</i> . 2021. 90 SUPPL 26. S65 S67
6	Fallah A. Responsive neural stimulation of bilateral centromedian (CM) nucleus of the thalamus in drug resistant pediatric epilepsy: Preliminary experience at UCLA mattel children's hospital. <i>Journal of Neurosurgery Pediatrics</i> . 2022. 29 (3). 36
7	Ghatan S;Fields MC;Marcuse LV;Panov F;McGoldrick PE;Wolf SM;La Vega M;Kokoszka M. Responsive neurostimulation in children: Technique and outcomes. <i>Child's Nervous System</i> . 2018. 34 (10). 2010
8	Ghatan S;Kokoszka M;Panov F. Expanding the applications of responsive neurostimulation: Early experience in pediatric patients. 2017. <i>Journal of Neurosurgery</i> . 2017. 126 (4). A1420
9	Hawthorne M. Responsive neurostimulator gives hope. <i>Neurodiagnostic Journal</i> . 2018. 58 (4). 242
Por diseño	
10	Benson A;Shahwan A. Monitoring the frequency and duration of epileptic seizures: 'A journey through time'.2021. 33. 168-178.
11	Cox JH;Seri S;Cavanna AE. Clinical utility of implantable neurostimulation devices as adjunctive treatment of uncontrolled seizures. 2014. <i>Neuropsychiatr dis treat</i> . 10. 2191-2200
12	Gadgil N;Muir M;Lopresti MA;Lam SK. An update on pediatric surgical epilepsy: Part II. 2019. <i>Surg Neurol Int</i> . 10. 258.
13	Rolston JD;Englot DJ;Wang DD;Shih T;Chang EF. Comparison of seizure control outcomes and the safety of vagus nerve, thalamic deep brain, and responsive neurostimulation: evidence from randomized controlled trials. 2012. <i>Neurosurg focus</i> . 32. E14
14	Rosculiet NJ;Stafstrom CE. Neurostimulation Techniques for the Treatment of Epilepsy. 2017. <i>J Pediatr Epilepsy</i> . 6. 91-96
15	Xue T;Chen S;Bai Y;Han C;Yang A;Zhang J. Neuromodulation in drug-resistant epilepsy: A review of current knowledge. 2022. <i>Acta Neurol Scand</i>

Por población	
16	Chiang S;Fan JM;Rao VR. Bilateral temporal lobe epilepsy: How many seizures are required in chronic ambulatory electrocorticography to estimate the laterality ratio?. 2022. <i>Epilepsia</i> . 63 (1).199-208
17	Ellens NR;Elisevich K;Burdette DE;Patra SE. A Comparison of Vagal Nerve Stimulation and Responsive Neurostimulation for the Treatment of Medically Refractory Complex Partial Epilepsy. 2018. 96 (4). 254-263
18	Hixon AM;Brown MG;McDermott D;Destefano S;Abosch A;Kahn L;Ojemann S;Drees C. RNS modifications to eliminate stimulation-triggered signs or symptoms (STS): Case series and practical guide. 2020. <i>Epilepsy Behav</i> .122
19	Jehi L;Jette N. Not all that glitters is gold: A guide to surgical trials in epilepsy. 2016. <i>Epilepsia open</i> . 1. 22-36
20	Roa JA;Abramova M;Fields M;Vega-Talbott ML;Yoo J;Marcuse L;Wolf S;McGoldrick P;Ghatan S;Panov F.2022. <i>Front Hum Neurosci</i> . 16.
21	Touma L;Dansereau B;Chan AY;Jette N;Kwon CS;Braun KPJ;Friedman D;Jehi L;Rolston JD;Vadera S;Wong-Kisiel LC;Englot DJ;Keezer MR. Neurostimulation in people with drug-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis from the ILAE Surgical Therapies Commission. 2022. <i>Frontiers in human neuroscience</i> .63 (6). 1314-1329
Por intervención	
21	Kurzbuch AR;Cooper B;Israni A;Ellenbogen JR. Non-pharmacological treatment options of drug-resistant epilepsy in subcortical band heterotopia: systematic review and illustrative case.
Porque sus estudios se recogen en otras RS más recientes/completas o en la búsqueda del presente informe	
22	Feigen CM;Eskandar EN. Responsive Thalamic Neurostimulation: A Systematic Review of a Promising Approach for Refractory Epilepsy. 2022. <i>Front Hum Neurosci</i> . 16. 910345
23	Yan H;Toyota E;Anderson M;Abel TJ;Donner E;Kalia SK;Drake J;Rutka JT;Ibrahim GM. A systematic review of deep brain stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy in childhood. 2018. <i>J Neurosurg Pediatrics</i> . 23. (3) 274-284
24	Bercu MM;Friedman D;Silverberg A;Drees C;Geller EB;Dugan PC;Devinsky O;Doyle WH. Responsive neurostimulation for refractory epilepsy in the pediatric population: A single-center experience2020. <i>Epilepsy Behav</i> .112. 107389
25	Kokoszka MA;Panov F;Vega-Talbott M;McGoldrick PE;Wolf SM;Ghatan S. Kokoszka MA;Panov F;Vega-Talbott M;McGoldrick PE;Wolf SM;Ghatan S. 2018. <i>J Neurosurg Pediatrics</i> . 21 (4). 421-427
26	Kwon CS;Schupper AJ;Fields MC;Marcuse LV;Vega-Talbott M;Panov F;Ghatan S. Centromedian thalamic responsive neurostimulation for Lennox-Gastaut epilepsy and autism.2020. <i>Ann clin transl neurol</i> . 7 (10), 2035-2040
27	Ma BB;Fields MC;Knowlton RC;Chang EF;Szaflarski JP;Marcuse LV;Rao VR. Responsive neurostimulation for regional neocortical epilepsy. 2020. 61 (1) 96-106
28	Mortazavi A;Elliott RJ;Phan TN;Schreiber J;Gaillard WD;Oluigbo CO. Responsive neurostimulation for the treatment of medically refractory epilepsy in pediatric patients: strategies, outcomes, and technical considerations. 2021. <i>J Neurosurg Pediatrics</i> . 1-8
29	Panov F;Ganaha S;Haskell J;Fields M;Vega-Talbott M;Wolf S;McGoldrick P;Marcuse L;Ghatan S. Safety of responsive neurostimulation in pediatric patients with medically refractory epilepsy. 2020. <i>J Neurosurg Pediatrics</i> .26 (5). 525-532

30	Singhal NS;Numis AL;Lee MB;Chang EF;Sullivan JE;Auguste KI;Rao VR. Responsive neurostimulation for treatment of pediatric drug-resistant epilepsy. 2018. <i>Epilepsy Behav Case Rep.</i> 10. 21-24
31	Theroux L;Shah Y;Cukier Y;Rodgers S;Karkare S;Bonda D;Kothare S. Improved seizure burden and cognitive performance in a child treated with responsive neurostimulation (RNS) following febrile infection related epilepsy syndrome (FIRES). 2020. <i>Epileptic Disord.</i> 22 (6). 811-816
32	Welch WP;Hect JL;Abel TJ. Case Report: Responsive Neurostimulation of the Centromedian Thalamic Nucleus for the Detection and Treatment of Seizures in Pediatric Primary Generalized Epilepsy. 2021. <i>Front Neurol.</i> 12. 656585
33	Wolf SM;McGoldrick PE;Garg N;Ghatan S;Panov F;Moss R;Singh P;Geem KV. Responsive Neurostimulation for Intractable Epilepsy in Phelan-McDermid Syndrome. 2020. <i>J Pediatr Epilepsy.</i> 9 (2). 42-47
Por medidas de resultado	
34	Shao B;Zheng B;Liu DD;Anderson MN;Svokos K;Bartolini L;Asaad WF. Seizure freedom after laser amygdalohippocampotomy guided by bilateral responsive neurostimulation in pediatric epilepsy: illustrative case. 2022. <i>J neurosurg. Case lessons.</i> 4 (9). CASE22235
35	Udwadia FR;McDonald PJ;Connolly MB;Hrinco V;Illes J. Youth Weigh In: Views on Advanced Neurotechnology for Drug-Resistant Epilepsy. 2021. <i>J Child Neurol.</i> 36 (2) 128-132

Anexo 5. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Tabla 8. Calidad metodológica de los estudios primarios incluidos. Escala IHE

Dominios		Beaudrea ult et al. (2022) [40]	Harnett et al. (2022) [41]	Roa et al. (2022) [42]	Nagaha ma et al. (2021) [19]
Objetivo	1. ¿El objetivo del estudio se define claramente en el resumen, introducción o metodología?	Sí	Sí	Sí	Sí
Diseño del estudio	2. ¿El estudio se realizó de una forma prospectiva?	No	No	Sí	No
	3. Los casos incluidos, ¿proceden de más de un centro?	No	No	No	Sí
	4. ¿Los participantes fueron reclutados consecutivamente?	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Sí
Población	5. ¿Se describen las características de los participantes?	Parcial	Sí	Sí	Sí
	6. ¿Los criterios de elegibilidad (criterios de inclusión y exclusión) para entrar en el estudio son explícitos y apropiados?	Sí	Parcial	Parcial	Sí
	7. ¿Los participantes entraron en el estudio en la misma fase de la condición de salud?	No	No	No	No
Intervención	8. ¿Se describe claramente la intervención en el estudio?	Sí	Sí	Sí	Parcial
Medidas de resultado	9. Las medidas de resultado, ¿son descritas en la introducción o el apartado de metodología?	Sí	Sí	Sí	Sí
	10. Los resultados relevantes, ¿fueron medidos de forma apropiada con métodos objetivos y/o subjetivos?	Parcial	Sí	Sí	Sí

Tabla 8. Calidad metodológica de los estudios primarios incluidos. Escala IHE

Dominios		Beaudrea ult et al. (2022) [40]	Harnett et al. (2022) [41]	Roa et al. (2022) [42]	Nagaha ma et al. (2021) [19]
	11. ¿Los resultados fueron medidos antes y después de la intervención?	Sí	Sí	Sí	Sí
Análisis estadístico	12. ¿Fueron apropiados los test estadísticos utilizados para evaluar los resultados relevantes?	Sí	Sí	Sí	Sí
Resultados y conclusiones	13. El seguimiento fue lo suficientemente largo como para que se produjeran eventos y resultados importantes	Sí (3.1 años de media)	Sí (16.5 meses de media)	Sí (22.5 meses de media)	Sí (1.7 años de media)
	14. En el análisis de los resultados relevantes ¿proporciona el estudio estimaciones de la variabilidad?	Parcial	Parcial	Parcial	Sí
	15. ¿Se describen los efectos adversos?	Sí	Sí	Sí	Sí
	16. ¿Las conclusiones del estudio se basan en los resultados obtenidos?	Sí	Sí	Sí	Sí
Declaración de intereses y fuentes de financiación	17. ¿Se realiza una declaración de intereses y se describen las fuentes de financiación?	Sí	Sí	Sí	Sí
	Número total de respuestas	Sí = 10 No = 3 Parcial = 3 Poco claro = 1	Sí = 11 No = 3 Parcial = 2 Poco claro = 1	Sí = 12 No = 3 Parcial = 1 Poco claro = 1	Sí = 14 No = 2 Parcial = 1 Poco claro = 0
	Calidad metodológica	Moderada	Moderada	Alta	Alta

Tabla 9. Características de las RS incluidas. Escala AMSTAR-2

	Khan et al. (2021) [38]	Kerezoudis et al. (2022) [39]
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	No	No
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	No	No
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí parcial	Sí parcial
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por pares?	Sí	No
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por pares?	Sí	No
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	No / Sólo incluye EINA
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en esta revisión?	No	No
11. Si se realizó un MA, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	No MA	No MA
12. Si se realizó un MA, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del MA u otra síntesis de evidencia?	No MA	No MA
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	No	Sí
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	No	No
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿Los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	No MA	Sí

Tabla 9. Características de las RS incluidas. Escala AMSTAR-2

	Khan et al. (2021) [38]	Kerezoudis et al. (2022) [39]
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí
CONFIANZA	Críticamente baja	Críticamente baja
EINA: Estudios no aleatorizados de Intervención; MA: Metaanálisis; RS: revisión sistemática		

Anexo 6. Grados de recomendaciones del Manual de Práctica Clínica en Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología (SEN)

Tabla 10. 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>

