**“EFECTOS DE LA CARGA ELÉCTRICA TOTAL DE LA ESTIMULACIÓN DE CORRIENTE DIRECTA TRANSCRANEAL EN EL TRATAMIENTO DE EPILEPSIA FOCAL RESISTENTE A FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS”**

***Autor principal:*** **Daniel San-Juan, MDa**

***Coautores:*** **Héctor Zúñiga-Gazcón**, MDb; Carlos Ignacio Sarmiento, MSa,c; Carol M. Zamora-Jarquín, BSbe; Ernesto Elizondo-Zepeda, MDb; Gabriel Santos-Vázquez, MDd; Gerardo R. Reyes-Acevedo, MDf; Surya Prasath, PhDg

a. Departamento de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México

b. Unidad Académica de Medicina, Universidad Autónoma de Nayarit, Tepic, Nayarit, México

c. Departamento de Ciencias Básicas e Ingeniería, Universidad Autónoma Metropolitana de Iztapalapa, Ciudad de México, México.

d. Departamento de Medicina y Nutrición, Universidad de Guanajuato, León, Guanajuato, México.

e. Servicio de Neuropsicología, Instituto de Neuropsicología y Neuropsicopedagogía, Ciudad de México, México.

f. Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad de Monterrey, San Pedro Garza-García, Nuevo León, México

g. Laboratorio de Imagen y VisAnalisis Computacional (CIVA), Departamento de Informática, Universidad Missouri-Columbia, MO, EUA

**Antecedentes:**

La estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS), es un método no invasivo que modula la excitabilidad cortical y ha resurgido como una técnica de investigación activa(1). Las aplicaciones terapéuticas iniciales de tDCS se centraron en los trastornos neuro-psiquiátricos(2–10) y recientemente, epilepsia(11–21).

Las opciones de tratamiento en epilepsia basadas en la neuroestimulación, como la estimulación del nervio vago (VNS), estimulación cerebral cortical, estimulación cerebral profunda y la estimulación magnética transcraneal (TMS) han captado la atención internacional en los últimos años(22–25). El principio fundamental de estas técnicas tiene como idea central que la estimulación extrínseca puede reducir la hiperexcitabilidad o interferir con las descargas de las redes epileptogénicas(23).

tDCS se aplica a través de dos electrodos (ánodo y cátodo) sobre el cráneo para inducir cambios en la excitabilidad cortical a través de una corriente eléctrica débil y constante. La excitabilidad cortical puede aumentar después de la estimulación anodal, mientras que generalmente disminuye después de tDCS catodal (ctDCS)(1,26). Tomando este principio, se ha propuesto la hiperpolarización utilizando ctDCS como terapia para suprimir descargas epileptiformes y convulsiones clínicas en estudios básicos y clínicos.

En comparación con la VNS, DBS y RNS; tDCS y la estimulación magnética transcranial repetitiva (rTMS) son técnicas no invasivas (23,27). Sin embargo, tDCS tiene varias ventajas sobre rTMS, es más económica y se puede utilizar en equipos compactos con seguridad(8).

**Objetivo:** Estudiar los efectos de la carga eléctrica total aplicada a pacientes con epilepsia focal refractaria usando estimulación de corriente directa transcraneal (tDCS) catodal, mediante el análisis del número de grafoelementos epileptiformes, número de crisis epilépticas y resultados en pruebas neuropsicológicas.

**Métodos**: Estudio clínico fase II, comparativo, longitudinal, cegado simple, aleatorizado, controlado por placebo, de 4 brazos (2 activos y 2 placebo), incluyen 24 pacientes de epilepsia focal fármaco-resistente en cuatro grupos (µ=6) recibieron tDCS catodal en modo activo o sham (A=2mAactivo@10min, B=1mAactivo@20min, C=2mAsham@10min, D=1mAsham@20min). A todos se les aplicaron las pruebas neuropsicológicas Mini-Mental, Inventario de Depresión de Beck, QOLIE-31-P y Test de Barcelona Abreviado, en la primera y última cita. Previo y posterior a cada estimulación se les realizó un electroencefalograma ($f\_{s}=200Hz$) de media hora utilizando el sistema internacional 10-20 y se cuantificaron los grafoelementos epileptiformes. Durante las estimulaciones se muestreó el voltaje y la corriente transcraneales con un dispositivo diseñado especialmente para ese fin ($f\_{s}=1Hz$) para calcular la carga eléctrica *a posteriori*.

**Análisis estadístico:** Se realizó un análisis por intención a tratar de los datos, utilizando imputación múltiple por ecuaciones encadenadas estimando los datos perdidos. Para buscar normalidad y homocedasticidad en los datos se aplicaron las pruebas de Shapiro-Wilk y Levene, respectivamente. En los casos que no se encontró normalidad se intentó transformar los datos mediante el método de Box-Cox. En las pruebas neuropsicológicas se utilizó t-pareada o prueba de signos de Wilcoxon para estudiar los efectos intra-grupales. Se utilizaron sus respectivas no pareadas para las pruebas comparativas. Debido a la falta de normalidad en los datos, para estudiar los efectos en las pruebas de mediciones repetidas en los conteos de crisis epilépticas y los grafoelementos epileptiformes se utilizó la prueba de Friedman y prueba con rangos de signo de Wilcoxon no pareada para las comparaciones entre grupos.

**Resultados:** De 24 pacientes previstos terminaron 19 el tratamiento. En la prueba QOLIE31-P, no hubo significancia estadística, hubo tendencia a mejoría en el grupo Activo: t(11)=0.97, p=0.34 a comparación del grupo Sham: t(11)=-0.47, p=0.64. No se encontraron resultados similares en ninguna de las otras pruebas neuropsicológicas, entre grupos.

Las crisis epilépticas se encontró una tendencia a mejoría del grupo Activo: χ2(3)=6.67, p=0.08, a comparación Sham: χ2(3)=3.91, p=0.27. En las pruebas entre-grupos de Activo y Sham es posible observar efectos acumulativos. En la prueba de mediciones repetidas de los grupos activo, A tuvo diferencias estadísticamente significativas: χ2(3)=9.72, p=0.02, mientras que en B no: χ2(3)=0.32, p=0.95. La comparación entre-grupos de A y B no demuestra significancia en las mediciones.

En el análisis de los grafoelementos epileptiformes no se encontró tendencia a la mejoría en las mediciones repetidas. No se encontró significancia estadística.

**Conclusiones:** Los resultados muestran que, salvo el test QOLIE31-P, las estimulaciones de los grupos activo no muestran mejoría en los perfiles neuropsicológicos de pacientes, pero la tDCS tiene un mejor efecto en la disminución del número de crisis, siendo este acumulativo entre sesiones. Sin embargo, al querer comparar 2mA@10min. contra 1mA@20min, únicamente se encontró significancia en el primer paradigma, pero ambos comparten comportamientos decrecientes a partir del día 28 (segunda estimulación).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los conteos de grafoelementos epileptiformes.

Hubo limitaciones. Una población grupal baja para análisis por grupo (µ=6 cada uno). Otra fue que los pacientes que se reclutaron no presentaban el mismo foco epiléptico. Finalmente, al utilizar tDCS-EEG “*offline*”, no es posible estudiar los efectos inmediatos de la estimulación, tarda ~10 minutos en colocar el montaje 10-20.

**Bibliografía:**

1. Nitsche MA, Paulus W. Noninvasive brain stimulation protocols in the treatment of epilepsy: Current state and perspectives. Neurotherapeutics. 2009;6(2):244–50.

2. Nitsche MA, Paulus W. Noninvasive Brain Stimulation Protocols in the Treatment of Epilepsy : Current State and Perspectives. Neurotherapeutics. 2009;6(2):244–50.

3. Fregni F, Boggio PS, Santos MC, Lima M, Vieira AL, Rigonatti SP, et al. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson’s disease. Mov Disord. 2006;21(10):1693–702.

4. Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, Wagner T, Ferreira MJL, Lima MC, et al. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. Neuroreport. 2005;16(14):1551–5.

5. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJL, Wagner T, Rigonatti SP, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. Pain. 2006;122(1–2):197–209.

6. Kusayanagi H, Monteleone F, Mori F, Codeca C, Buttari F, Fiore S, et al. Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Chronic Neuropathic Pain in Patients With Multiple Sclerosis. J Pain. 2010;11(5):436–42.

7. Fregni F, Gimenez R, Valle AC, Ferreira MJL, Rocha RR, Natalle L, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. Arthritis Rheum. 2006;54(12):3988–98.

8. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. Depress Anxiety. 2006;23(8):482–4.

9. Boggio PS, Khoury LP, Martins DCS, Martins OEMS, de Macedo EC, Fregni F. Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;80(4):444–7.

10. Saebipour MR, Joghataei MT, Yoonessi A, Sadeghniiat-Haghighi K, Khalighinejad N, Khademi S. Slow oscillating transcranial direct current stimulation during sleep has a sleep-stabilizing effect in chronic insomnia: A pilot study. J Sleep Res. 2015;24(5):518–25.

11. Fregni F, Thome-Souza S, Nitsche MA, Freedman SD, Valente KD, Pascual-Leone A. A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy. Epilepsia. 2006;47(2):335–42.

12. San-juan D, Dios J De, Castillo D, González-aragón MF, Bermúdez L, Moreno Á, et al. Epilepsy & Behavior Transcranial direct current stimulation in adolescent and adult Rasmussen â€TM s encephalitis. Epilepsy Behav. 2011;20(1):126–31.

13. Varga ET, Terney D, Atkins MD, Nikanorova M, Jeppesen DS, Uldall P, et al. Transcranial direct current stimulation in refractory continuous spikes and waves during slow sleep : A controlled study. Epilepsy Res. 2011;97(1–2):142–5.

14. Kim S, Ko M. Suppression of Seizure by Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation in an Epileptic Patient - A Case Report -. Ann Rehabil Med. 2011;35(4):579–82.

15. Auvichayapat N, Rotenberg A, Gersner R, Ngodklang S, Tiamkao S, Tassaneeyakul W, et al. Brain Stimulation Transcranial direct current stimulation for treatment of refractory childhood focal epilepsy. Brain Stimul. 2013;6(4):1–5.

16. San-Juan D, Espinoza López DA, Vázquez Gregorio R, Trenado C, Fernández-González Aragón M, Morales-Quezada L, et al. Transcranial Direct Current Stimulation in Mesial Temporal Lobe Epilepsy and Hippocampal Sclerosis. Brain Stimul. 2017;10(1):28–35.

17. Assenza F, Campana C, Giovanni P, Di Pino G, Emma F, Fini R, et al. Brain Stimulation Cathodal transcranial direct current stimulation reduces seizure frequency in adults with drug-resistant temporal lobe epilepsy : A sham controlled study. Brain Stimul. 2016;10(2):10–2.

18. Tekturk P, Erdogan ET, Kurt A, Vanli-yavuz EN, Ekizoglu E, Kocagoncu E, et al. The effect of transcranial direct current stimulation on seizure frequency of patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Clin Neurol Neurosurg. 2016;149:27–32.

19. Zoghi M, Terence JO, Kwan P, Cook MJ, Galea M, Jaberzadeh S. The Effects of Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation in a Patient. Brain Stimul. 2016;9(5):790–2.

20. Tekturk P, Erdogan ET, Kurt A, Kocagoncu E, Kucuk Z, Kinay D, et al. Transcranial direct current stimulation improves seizure control in patients with Rasmussen encephalitis. Epileptic Disord. 2016;18(1):58–66.

21. Auvichayapat P. Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment of Childhood Pharmacoresistant lennox – Gastaut Syndrome : a Pilot Study. 2016;7(May):1–8.

22. Theodore WH, Fisher RS. Review Brain stimulation for epilepsy. Lancet Neurol. 2004;3(2):111–8.

23. Löscher W, Cole AJ, Mclean MJ. Commentary : Physical Approaches for the Treatment of Epilepsy : Electrical and Magnetic Stimulation and Cooling. Neurotherapeutics. 2009;6(2):258–62.

24. Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: A review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. Neurosci Biobehav Rev. 2005;29(3):493–500.

25. Boon P, De Herdt V, Vonck K, Van Roost D. Clinical experience with vagus nerve stimulation and deep brain stimulation in epilepsy. Acta neurochir. 2007;97(Pt 2):273–80.

26. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. J Physiol. 2000;527(Pt 3):633–9.

27. Paulus W. Outlasting excitability shifts induced by direct current stimulation of the human brain. Vol. 57, Suppl Clin Neurophysiol. 2004. 708-714 p.