

Estimulación transcraneal por pulsos para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer

Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes en la RedETS

Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Estimulación transcraneal por pulsos para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer

Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes en la RedETS

Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Estimulación transcraneal por pulsos para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer. E.E. García Carpintero, L. Rodríguez Rojas, M.M. Polo de Santos, S. Luengo Matos. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III; Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. 2024.

1 archivo pdf — (Informes, Estudios e Investigación)

Palabras clave: Estimulación Transcraneal por pulsos; Enfermedad de Alzheimer; Neurolith

Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias 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 y en el sistema sanitario. Se contribuye así a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

Autores:

Lourdes Rodríguez Rojas (AETS-ISCIII): elaboración del documento
Esther Elena García Carpintero (AETS-ISCIII): búsqueda bibliográfica y elaboración del documento
Mar Polo de Santos (AETS-ISCIII): elaboración y revisión del documento
Setefilla Luengo Matos (AETS-ISCIII): elaboración y revisión del documento

Financiación:

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 23 de junio de 2023.

Para citar este informe:

RODRÍGUEZ ROJAS, L; GARCÍA CARPINTERO, EE; POLO-DESANTOS MM; LUENGO-MATOS, S. Estimulación transcraneal por pulsos para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III; Ministerio de Ciencia, Innovación Y Universidades. Madrid. 2024. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

Declaración de conflicto de interés:

Los autores y revisores declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento.

Información editorial:

Edita: Ministerio de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Fecha de edición: 2024

Contacto: mpolo@isciii.es

Fecha de elaboración de la Ficha Técnica

Octubre, 2024

NIPO:

ISCIII 156-25-010-9
MS 133-25-018-3



Estimulación transcraneal por pulsos para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer

Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes en la RedETS

Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Índice

LISTA DE ABREVIATURAS	10
FECHA DE ELABORACIÓN DE LA FICHA TÉCNICA	12
DATOS GENERALES	12
Nombre de la Tecnología	12
Compañía comercial o elaboradora del producto	12
Breve descripción de la Tecnología	12
Población diana	14
Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología	14
Área de especialización/abordaje	15
Dirección web de los documentos publicados	15
DESARROLLO Y USO DE LA TECNOLOGÍA	16
Grado de desarrollo de la tecnología	16
Tipo y uso de Tecnología	16
Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología	16
Relación con tecnologías previas	16
Tecnología alternativa en uso actual	16
Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual	18
Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones	18
IMPORTANCIA SANITARIA DE LA CONDICIÓN CLÍNICA O LA POBLACIÓN A LA QUE APLICA	19
Incidencia y Prevalencia.....	19
Carga de la Enfermedad	19
REQUERIMIENTOS PARA USAR LA TECNOLOGÍA	21
Requerimientos de infraestructura y formación	21
Coste y precio unitario	21
RIESGOS Y SEGURIDAD	22
EFICACIA/EFFECTIVIDAD	27

EVALUACIÓN ECONÓMICA	31
IMPACTOS	32
Impacto en salud	32
Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología	32
Impacto económico de la tecnología	32
DIFUSIÓN E INTRODUCCIÓN ESPERADAS DE LA TECNOLOGÍA	33
RECOMENDACIONES E INVESTIGACIÓN EN CURSO	34
Guías y directrices	34
Investigación en curso	34
PUNTOS CLAVE	35
BIBLIOGRAFÍA	37
ANEXO I. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	41
Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas	41
Bases de datos generales	41

Índice de figuras

FIGURA 1.

<i>Sistema Neurolith</i>	14
--------------------------------	----

Lista de abreviaturas

ACP	Análisis de Componentes Principales
ADAS	<i>Alzheimer's Disease Assessment Scale</i>
AVAD	Años de Vida Ajustados por Discapacidad
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro (del inglés <i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>)
CERAD	<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</i>
EA	Enfermedad de Alzheimer
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EVA	Escala Visual Analógica
EMT	Estimulación Magnética Transcraneal
ETE	Estimulación Transcraneal Eléctrica
ETCC	Estimulación Transcraneal con Corriente Continua
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GDS	<i>Geriatric Depression Scale</i>
HK-MoCA	<i>Hong-Kong Montreal Cognitive Assessment</i>
MMSE	<i>Mini-Mental Status Examination</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
NPI	<i>Neuropsychiatric Inventory</i>
PTC	Puntuación Total Corregida
RL	Regresión Logística
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMNf	Resonancia magnética nuclear funcional
RS	Revisión Sistemática
TPS	Estimulación transcraneal por pulsos (del inglés <i>Transcranial Pulse Stimulation</i>)
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular (del inglés <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)

Fecha de elaboración de la ficha técnica

Octubre 2024

Datos Generales

Nombre de la Tecnología

NEUROLITH® – Estimulación transcraneal por pulsos (TPS, del inglés *Transcranial Pulse Stimulation*) para el tratamiento de pacientes con demencia tipo Alzheimer.

Compañía comercial o elaboradora del producto

Storz Medical AG, Tägrewilen, Suiza

Breve descripción de la Tecnología

Neurolith® es una nueva tecnología de estimulación cerebral no invasiva que utiliza pulsos de ultrasonidos ultracortos para el tratamiento complementario de pacientes con Enfermedad de Alzheimer (EA) leve-moderada (1). Está basado en la TPS, técnica en la que se generan impulsos acústicos en un transductor que se introducen transcranealmente, de manera no invasiva, a las regiones cerebrales, hasta una profundidad de 8 cm. El mecanismo de acción de la TPS se fundamenta en que la aplicación de estas ondas de choque, que son impulsos acústicos generados mecánicamente, provocaría en el tejido reacciones biológicas como reacción a estas fuerzas de presión, fenómeno conocido como mecanotransducción (2). Esta mecanotransducción se considera responsable de diversas respuestas biológicas, que incluirían el aumento de la permeabilidad celular, la liberación de potenciales de acción celular, la estimulación de la microcirculación, la liberación de óxido nítrico, y la liberación de factores de crecimiento, entre otras. La liberación de óxido nítrico causaría una vasodilatación directa, aumentando la circulación sanguínea y produciendo un efecto antiinflamatorio. La estimulación de la liberación de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, del

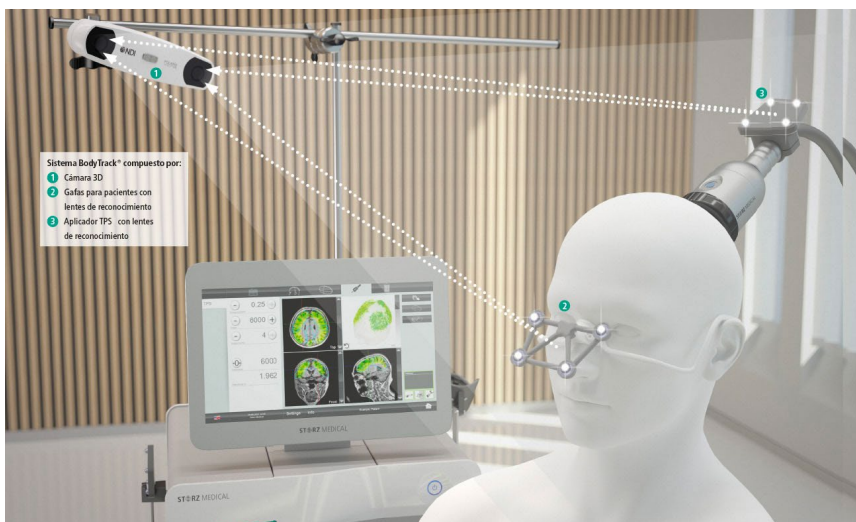
inglés *Vascular Endothelial Growth Factor*) y del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, del inglés *Brain Derived Neurotrophic Factor*), favorecería la angiogénesis y la mielinización de las fibras nerviosas (2).

Los pulsos emitidos durante la TPS están caracterizados por ser de ultrasonido ultracortos, con una duración de 3 μ s, lo que reduce el riesgo de calentamiento del tejido, con niveles de energía de entre 0,2-0,25 mJ/mm² y frecuencias de 4-5Hz (3).

El sistema Neurolith[®] consta de un transductor, unas gafas con marcadores de calibración, un sistema de cámara infrarroja 3D con reconocimiento de posición de la cabeza y del aplicador, y un software BodyTrack[®] (4). Para su funcionamiento, en primer lugar, se introducen en el sistema Neurolith[®] los datos de las imágenes de una resonancia magnética nuclear (RMN) realizada previamente a este tratamiento. A continuación, el paciente se pone las gafas que permiten detectar la posición de la cabeza y se realiza una breve calibración para hacer coincidir la forma de la cabeza con los datos de las imágenes de la RMN. El software BodyTrack[®] permite valorar la posición de la cabeza en todo momento durante la aplicación de la TPS mediante el transductor. La cámara infrarroja 3D junto con el software BodyTrack[®] permiten conocer la zona del cerebro que se está estimulando, ya que la energía aplicada se representa en color (4). Para el tratamiento con TPS es necesario aplicar abundante gel de ultrasonidos sin burbujas sobre la piel y el pelo de la zona de tratamiento para evitar bordes de impedancia acústica. No es necesario sujetar al paciente durante el tratamiento.

El tratamiento con Neurolith[®] está contraindicado en pacientes con trastornos de la coagulación, trombosis, tumor en la zona de tratamiento, tratamiento con cortisona hasta 6 semanas antes de la aplicación, presencia de objetos metálicos en la cabeza, y marcapasos no admitidos para el tratamiento con ondas de choque (4).

La aplicación de Neurolith[®] es ambulatoria, con una duración propuesta de 6 sesiones de 30 minutos en un plazo de 2 semanas (4). No obstante, el fabricante sugiere en su página web la aplicación de sesiones de refuerzo cada 4-6 semanas (4).



Fuente: STORZ MEDICAL (<https://www.storzmedical.com/es/especialidad/productos-tps-para-el-tratamiento-de-la-enfermedad-de-alzheimer/neurolith#h3>)

Figura 1. Sistema Neuroolith

Población diana

Pacientes adultos con EA leve o moderada.

Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

La EA es un trastorno neurodegenerativo crónico y progresivo caracterizado por tres grupos principales de síntomas (5). El primer grupo (disfunción cognitiva) incluye pérdida de memoria, dificultades del lenguaje y disfunción ejecutiva (es decir, pérdida de las capacidades de planificación y coordinación intelectual de alto nivel). El segundo grupo comprende síntomas psiquiátricos y alteraciones del comportamiento (por ejemplo, depresión, alucinaciones, delirios, agitación) denominados colectivamente síntomas no cognitivos. El tercer grupo comprende dificultades para realizar actividades de la vida diaria. Los síntomas de la EA progresan desde los síntomas leves de pérdida de memoria hasta las formas más grave de la enfermedad.

La progresión de la EA comprende tres fases (6): fase preclínica, fase de deterioro cognitivo leve y fase de demencia tipo Alzheimer.

- Fase preclínica. En esta fase no se presentan síntomas, pero existen cambios cerebrales medibles (biomarcadores) que indican los primeros signos de enfermedad. No todas las personas con biomarcadores del proceso fisiopatológico de la enfermedad progresarán a las fases clínicas.
- Deterioro cognitivo leve. En esta fase se presentan síntomas muy leves, como problemas de memoria, lenguaje y pensamiento perceptibles por la persona, familiares y amigos pero que no interfieren en la capacidad para realizar las actividades cotidianas.
- Demencia tipo Alzheimer. Esta fase se caracteriza por síntomas perceptibles de memoria, lenguaje, pensamiento o comportamiento que merman la capacidad de la persona para desenvolverse en la vida cotidiana. A medida que la enfermedad progresa, las personas suelen experimentar múltiples tipos de síntomas que cambian con el tiempo. Estos síntomas reflejan el grado de daño de las neuronas en distintas partes del cerebro. El ritmo al que los síntomas de la demencia avanzan de leves a moderados y a graves, varía de una persona a otra.

Área de especialización/abordaje

Áreas de atención especializada en neurología.

Dirección web de los documentos publicados

<https://www.storzmedical.com/es/especialidad/productos-tps-para-el-tratamiento-de-la-enfermedad-de-alzheimer/neurolith>

Desarrollo y uso de la tecnología

Grado de desarrollo de la tecnología

Neurolith[®] se encuentra en grado de desarrollo Fase III-investigación.

Tipo y uso de Tecnología

Se trata de una tecnología terapéutica.

Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología

El ámbito de aplicación de la tecnología es un hospital terciario, y el tratamiento se aplica de forma ambulatoria.

Relación con tecnologías previas

Neurolith[®] es una tecnología complementaria para el tratamiento sintomático de la EA.

Tecnología alternativa en uso actual

Actualmente, no existe un tratamiento curativo para la EA. Los tratamientos van dirigidos al control de los síntomas y a retrasar el avance de la enfermedad. La Agencia Europea de Medicamentos tiene aprobados cuatro fármacos para el tratamiento de los síntomas cognitivos: tres inhibidores de la colinesterasa (donepezilo, galantamina y rivastigmina) y un antagonista no competitivo de los receptores de N-metil-D-aspartato(memantina) (7). Además, los tratamientos farmacológicos se pueden utilizar en combinación con intervenciones no farmacológicas. Estas últimas no cambian el curso de la enfermedad, pero ayudan a mantener o mejorar la función cognitiva, la calidad de vida y la capacidad para realizar actividades de la vida diaria. Dentro de los tratamientos no farmacológicos, las guías clínicas recomiendan la estimulación cognitiva general, el entrenamiento y rehabilitación cognitivas específicas para la EA, y el ejercicio físico (8). Se han propuesto intervenciones de estimulación cerebral eléctrica invasiva y no invasiva que podrían inducir neu-

roplasticidad, y que se encuentran aún en fase experimental. Las técnicas de estimulación invasiva (como la estimulación craneal profunda) no disponen de evidencia suficiente para establecer una recomendación de utilidad (8). Con respecto a las técnicas de neuroestimulación no invasiva, la guía del *National Institute for Health and Care Excellence* sobre demencias recomienda no ofrecer estimulación no invasiva a pacientes con EA leve-moderada fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado y controlado (9). Entre las técnicas no invasivas, la estimulación magnética transcraneal (EMT) y la estimulación transcraneal eléctrica (ETE) disponen de una evidencia limitada (10, 11), por lo que tampoco las guías de práctica clínica han establecido una recomendación de uso. Estas técnicas no invasivas permiten modular la función de las redes neuronales a través de interacciones con las oscilaciones cerebrales, lo que podría retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar la función cognitiva y conductual en pacientes con EA (10).

La EMT suministra un campo magnético eléctrico inducido que fluctúa rápidamente, a través de un cable en espiral envuelto en plástico por encima del cuero cabelludo. Según la ley de inducción electromagnética de Faraday, se crea un campo magnético en el cráneo que genera una corriente eléctrica en las regiones cerebrales afectadas. Estas corrientes provocan la excitación axonal directa o la activación transináptica de las neuronas, dependiendo de las propiedades de excitabilidad de la estructura neuronal y de su orientación en el campo eléctrico inducido. Las activaciones neuronales pueden utilizarse para estudiar la fisiopatología de la EA, con fines diagnósticos, o con fines terapéuticos para mejorar el rendimiento cognitivo mediante la focalización en determinadas regiones y funciones cerebrales (12). Dentro de las EMT, la EMT repetitiva utiliza pulsos magnéticos repetitivos de la misma intensidad, que pueden ser de alta frecuencia (5 Hz) y baja frecuencia (1 Hz) (13, 14), y ha sido aprobada en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2008 para el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

La ETE consiste en el paso de una corriente eléctrica débil entre dos o más electrodos colocados en el cuero cabelludo. La ETE más utilizada es la estimulación transcraneal con corriente continua (ETCC) que aplica una corriente constante de 1 a 2 mA. El electrodo de estimulación, es decir, el ánodo o el cátodo según la modalidad de estimulación, se coloca sobre la región de interés, mientras que el retorno se coloca sobre una región alejada del objetivo para evitar la derivación de corriente a través de la piel, favoreciendo la penetración (15). Los ánodos aumentan la excitabilidad cortical y los cátodos la disminuyen. Distintos estudios han sugerido que la ETCC puede mejorar la función cognitiva en paciente

con EA (13, 14).

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

Neurolith[®] utiliza pulsos de ultrasonidos ultracortos en lugar de ondas periódicas y trenes de sonicación largos, utilizadas en otros tratamientos de estimulación cerebral no invasiva, que pueden llegar a producir calentamiento cerebral y ondas estacionarias (16).

La ventaja de Neurolith[®] respecto a otras tecnologías experimentales de estimulación cerebral no invasiva es la utilización de frecuencias más bajas que permiten una mejor penetración en el cráneo, alcanzando no sólo las capas corticales, sino también estructuras cerebrales profundas, llegando a estimular hasta 8 cm dentro del cerebro (16).

A diferencia de otras técnicas de estimulación cerebral, con Neurolith[®] no es necesaria la fijación de la cabeza del paciente gracias a la configuración de la cámara 3D (3). Se trata de una técnica no invasiva, los estudios realizados hasta la fecha sugieren que el tratamiento no es doloroso y no se han comunicado efectos adversos graves (3).

La estimulación con EMT y ETCC puede no actuar exactamente en la diana propuesta, debido a la alteración de la conductividad que se produce en cerebros patológicos (17). Esto no ocurre con Neurolith[®], ya que los ultrasonidos no dependen de las conductividades intracerebrales (18). Además, Neurolith[®] utiliza imágenes de RMN como referencia para la neuronavegación, lo que permite que la aplicación de la estimulación pueda adaptarse a la anatomía cerebral del paciente, y su monitorización a tiempo real.

Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

Neurolith[®] tiene marcado CE desde el 2018 para el tratamiento de pacientes con EA leve-moderada. No cuenta con la aprobación de la FDA.

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

Incidencia y Prevalencia

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, en 2015 había 47 millones de personas afectadas por demencia a nivel mundial (en torno al 5% de la población mundial de edad avanzada) (19). Las cifras de incidencia de demencia tipo Alzheimer presentan importantes variaciones, lo cual refleja probablemente una alta diversidad en las poblaciones estudiadas y abordajes metodológicos diferentes (8). Un meta-análisis publicado en 2016 analizó la prevalencia e incidencia de la EA y encontró una tasa de incidencia a nivel mundial de 15,8/1.000 personas/año (20). En nuestro medio, la incidencia de demencia tipo EA entre los 75 y 79 años varía desde 2,4 hasta 4,3 casos por 1.000 habitantes-año (8).

El Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023) establece los siguientes porcentajes de prevalencia de EA en España: 0,05% entre las personas de 40-65 años; 1,07% entre los 65-69 años; 3,4% entre los 70-74 años; 6,9% entre los 75-79 años; 12,1% entre los 80-84; 20,1% entre los 85-89; y 39,2% entre los mayores de 90 años (19). Tomando los datos poblacionales del Instituto Nacional de Estadística y aplicando esas cifras de prevalencia, el número de personas afectadas en España superaría las 700.000 entre los mayores de 40 años.

Carga de la Enfermedad

La demencia es una de las principales causas de discapacidad y dependencia en todo el mundo, y afecta a en torno a 55 millones de personas en el mundo (21).

En Europa occidental, América del Norte y los países desarrollados de Asia y el Pacífico, la demencia aparece entre las primeras 15 causas de años de vida perdidos. Incrementa el riesgo de mortalidad en comparación con individuos sanos. Se estima que la proporción de muertes evitables en la población general mayor de 64 años si se eliminara la demencia sería superior al 10% (22).

La EA es la forma más común de demencia y contribuye al 60-70% de los casos (21). Es una de las principales causas de discapacidad y de-

pendencia entre las personas mayores. Es la causa del 11,9% de los años vividos con discapacidad debidos a enfermedades crónicas (19).

La EA es la responsable del 1,3% (0,6-2,7) del total de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD). En 2021, la EA ocupaba la decimonoventa posición en el *ranking* de años de vida perdidos por muerte prematura global y la vigésima posición en el *ranking* global de años vividos con discapacidad (23).

Requerimientos para usar la tecnología

Requerimientos de infraestructura y formación

Inicialmente, sería necesaria la adquisición del sistema completo, aunque no se precisa ninguna infraestructura especial.

Sería necesaria la formación de los profesionales que vayan a utilizar la tecnología.

Coste y precio unitario

No se han encontrado estudios sobre costes del tratamiento con Neurolith[®], ni sobre costes de formación del personal, o de mantenimiento de los distintos componentes de la tecnología.

Riesgos y seguridad

Se realizó una revisión con el objetivo de evaluar la seguridad y efectividad del sistema Neurolith® para el tratamiento de la EA. Para ello, se llevó a cabo una búsqueda en MEDLINE (a través de OVID), Embase y la Biblioteca Cochrane. En el Anexo I se recogen las estrategias de búsqueda.

La búsqueda permitió identificar dos revisiones sistemáticas (RS) que analizaban la seguridad y efectividad de la TPS en el tratamiento de EA. Estas revisiones incluyeron 6 estudios (18, 24-28) no comparativos, de los cuales 3 (25-27) estaban incluidos en las dos RS. Todos los estudios incluidos en las dos RS fueron financiados por la industria.

Ninguna de las RS identifica que varios de los estudios que incluyen como independientes son de hecho subestudios (18, 26, 27) que reanalizan los datos de un subgrupo de pacientes del estudio piloto realizado por Beisteiner *et al.* (24), contando erróneamente a estos pacientes como pacientes nuevos.

La RS de Chen *et al.* (29) incluye 5 estudios: el estudio piloto realizado por Beisteiner *et al.* (un estudio prospectivo no comparativo), un estudio retrospectivo no comparativo realizado por Cont *et al.* (25), y tres estudios más que son reanálisis de los datos disponibles de un subgrupo de pacientes del estudio piloto (pacientes del centro 1, Viena) (18, 26, 27).

La RS de Fernández Castaño *et al.* (30) incluye 4 estudios: dos de los subestudios realizados con los datos de un subgrupo de pacientes del estudio piloto de Beisteiner *et al.* (26, 27), uno de ellos incluido por duplicado, una vez por cada una de las variables que se investigan (27); el estudio retrospectivo de Cont *et al.* (25); y por último incluye un póster presentado en un congreso (28). Esta RS no identifica a los subestudios como reanálisis de datos existentes, contando a los pacientes reanalizados como nuevos. Además, no identifica ni incluye en su análisis el estudio piloto de Beisteiner *et al.* del que se derivan todos ellos. Todos los firmantes de esta RS pertenecen a la Clínica DKF de Madrid, uno de los cuatro centros en España donde se ofrece tratamiento con Neurolith® (4).

Debido a esto, esta Ficha de Evaluación recoge la evidencia directamente de los estudios primarios identificados en la búsqueda bibliográfica: el estudio piloto, abierto, prospectivo y no comparativo realizado por Beisteiner *et al.* (24), el estudio retrospectivo realizado por Cont *et al.* (25), y los estudios abiertos y no comparativos realizados por Fong *et al.* (31) y Shinzato. *et al.* (32). Además, a partir de los datos disponibles

de los pacientes que fueron tratados en uno de los centros del estudio de Beisteiner *et al.* (24), se han publicado varios análisis retrospectivos de estos datos (18, 26, 27).

El estudio de Beisteiner *et al.* (24) es un estudio piloto para establecer una prueba de concepto del efecto de Neurolith[®] en el tratamiento de pacientes con EA. El objetivo principal del estudio fue determinar la seguridad y factibilidad del tratamiento y obtener datos preliminares de su efecto mediante la aplicación de test neuropsicológicos y los datos de RMNf.

En la publicación, se presenta como un estudio realizado en dos centros: uno en Viena, Austria (centro 1) y otro en Bad Krozkingen, Alemania (centro 2). Sin embargo, ambos centros utilizaron criterios de inclusión y exclusión, protocolos de tratamiento, y variables de medición diferentes. Se trata por tanto de dos estudios diferentes publicados de manera conjunta, destacando aquellos elementos que tenían en común. El estudio del centro 2 parece corresponder con el estudio registrado con código NCT04333329 en el portal Clinical Trials (33), pero sus resultados no están publicados de manera independiente.

Inicialmente se planeó reclutar 20 pacientes en cada uno de los centros. Finalmente, se incluyeron en total 35 participantes, 19 en el centro 1 y 16 en el centro 2. Los criterios de inclusión comunes a los dos centros definían que los pacientes debían tener EA probable (de acuerdo con los criterios ICD-10 y NIA-AA), estar en tratamiento farmacológico estable y ser mayores de edad (en el centro 2 estaban excluidos los pacientes mayores de 85 años). Los criterios de exclusión comunes incluyeron la historia de patología intracerebral no relacionada con la EA (por ejemplo, tumor cerebral), hemofilia o trombosis, tratamiento con corticoides en las 6 semanas previas, embarazo o lactancia, y el no cumplimiento del protocolo. Sin embargo, este último criterio no se correspondería con un criterio de exclusión del estudio, sino de exclusión del análisis. Debido a este criterio, todos los datos que se presentan incluyen únicamente análisis realizados en la población por protocolo. Esta aproximación tiende a sesgar los resultados, ya que únicamente se describen los pacientes que se adhieren al tratamiento (34).

En el centro 1, el tratamiento con TPS se realizó siguiendo un protocolo dirigido: se trataron las regiones de interés que habían sido seleccionadas previamente por un neurólogo. No se describen los criterios para esta selección. Se aplicaron 6.000 pulsos por sesión terapéutica, 3 sesiones a la semana, durante 2-4 semanas.

En el centro 2 se siguió un protocolo de estimulación global cerebral.

El objetivo era distribuir homogéneamente la energía total de los 6.000 pulsos de cada sesión por todas las áreas cerebrales accesibles. El tratamiento comprendió 6 sesiones en 2 semanas.

En relación con la seguridad, los autores refieren que no se detectaron efectos adversos relevantes, analizados mediante los cuestionarios y los datos de RMN durante un periodo de seguimiento de 3 meses. Los autores solo detallan los resultados de los participantes del centro 1. En este centro, se detectó cefalea en el 4% y deterioro del estado de ánimo en el 3%. Las sensaciones de dolor y presión durante el tratamiento se valoraron con la escala EVA. Con respecto al dolor, el 7% refirieron un dolor valorado entre 1-5 puntos y el 1% entre 6-8 puntos. En lo referido a la presión, el 15% valoraron la sensación entre 1-5 puntos y el 2% entre 6-8 puntos. Los autores no informan sobre el tiempo de resolución de estos eventos adversos.

El trabajo de Cont *et al.* (25) describe de forma retrospectiva los datos de 11 pacientes consecutivos diagnosticados de EA que recibieron tratamiento con TPS en un hospital de Alemania con el objetivo de describir su efecto usando varios test neuropsicológicos. Para ser incluidos en el estudio, los pacientes debían tener diagnóstico de EA clínica, definida como un cambio progresivo en la función memorística y el deterioro en la habilidad para realizar las actividades de la vida diaria durante más de 6 meses. Los criterios de exclusión fueron la presencia de patología cerebral relevante no relacionada con la EA, alteraciones de la coagulación, el tratamiento con anticoagulantes orales, tratamiento con corticosteroides en las últimas 6 semanas, embarazo, lactancia, epilepsia, y el incumplimiento del protocolo. De los 11 pacientes incluidos, 4 tenían EA leve, 5 moderada y 2 grave.

Se aplicó la TPS siguiendo un protocolo de estimulación global del córtex frontal, parietal, temporal y precúneo. Se aplicaron 6 sesiones de 6.000 pulsos por sesión, o bien 12 sesiones de 3.000 pulsos cada una, separadas por al menos 48 horas.

De los 11 pacientes, 3 (27%) tuvieron eventos adversos. Los pacientes evaluaron la intensidad del evento adverso según una escala numérica de 0 a 10, siendo el 10 la mayor intensidad. Los eventos descritos fueron dolor en la mandíbula (puntuación 4/10), náusea (7/10) y mareo (10/10). Los eventos se resolvieron en menos de un día.

El grupo de Fong *et al.* (31), de la Universidad de Hong Kong, realizó un estudio prospectivo, abierto, no comparativo, para evaluar la efectividad y la tolerancia al tratamiento con TPS. El estudio incluyó a 19 pacientes (de los 27 inicialmente seleccionados, 5 fueron excluidos por

tener algún criterio de exclusión y 3 por falta de adherencia al tratamiento). Los pacientes debían tener un diagnóstico de deterioro cognitivo leve (según criterios DSM-5), ser de etnia china, tener 60 años o más, y llevar al menos 3 meses con tratamiento estable. Se excluyeron a pacientes que puntuaran por debajo del segundo percentil en el test HK-MoCA (la versión de Hong Kong del MoCA), así como aquellos que tuvieran historia de dependencia de alcohol u otras sustancias, otras enfermedades importantes, otras enfermedades neurológicas (tumor cerebral, aneurisma cerebral, etc.), hemofilia o alteraciones de la coagulación, deterioro significativo de la capacidad de comunicación, o la presencia de implantes de metal en la cabeza.

El tratamiento consistió en un total de 6 sesiones en 2 semanas. En cada sesión se administraron 6.000 pulsos de TPS, distribuidos homogéneamente por todas las áreas cerebrales accesibles (lóbulos frontal, parietal, temporal y occipital).

Se evaluó la aparición de eventos adversos utilizando una lista de comprobación que incluía cefalea, dolor o presión y deterioro del estado de ánimo. No se reportaron eventos adversos graves. No se aportan datos acerca de la ocurrencia de eventos adversos leves o moderados.

El estudio de Shinzato *et. al.* (32) es un estudio abierto, prospectivo no comparativo, que incluyó a 10 pacientes con demencia por EA leve-moderada para describir el efecto del tratamiento con TPS en varios tests neuropsicológicos y funcionales. Se seleccionaron pacientes mayores de 50 años que estuvieran recibiendo tratamiento farmacológico estándar. Se excluyeron aquellos pacientes diagnosticados de otro tipo de demencia no EA o deterioro cognitivo leve, en tratamiento con anticoagulantes, con historia de sangrado cerebral reciente o malformación arteriovenosa, fractura de cráneo o craniectomía, tumores o nódulos cerebrales de cualquier tipo, así como aquellos con alteraciones clínicas, deterioro cognitivo grave u otros impedimentos clínicos o sociales que impidieran la asistencia regular al centro y completar los cuestionarios.

El tratamiento con TPS se realizó 2 veces a la semana durante 5 semanas consecutivas, con un total de 10 sesiones. En cada sesión se aplicaron 6.000 pulsos de manera holocraneal, cubriendo las regiones frontotemporal, parietal y occipital. No se describen resultados de seguridad.

Se realizó además una búsqueda en las bases de datos de Clinical-Trials.gov y la plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos *International Clinical Trials Registry Platform*. Se identificaron dos estudios completados, de los cuales no hay resultados publicados.

El estudio NCT04333329 (33), financiado por Storz Medical AG, es

un estudio realizado entre el 8 de agosto de 2015 y el 15 de febrero de 2017. Es un estudio de prueba de concepto del tratamiento con TPS en 15 pacientes con EA. Sus resultados no han sido publicados de forma independiente.

El segundo estudio, que está registrado como completado pero sin resultados publicados, es el estudio NCT03770182, financiado por Storz Medical AG (35). El ensayo se realizó entre el 1 de enero de 2017 y el 27 de julio de 2022. Es un estudio de diseño cruzado, en el que se reclutaron 60 pacientes con EA que fueron aleatorizados para recibir tratamiento activo con Neurolith[®] o tratamiento simulado, en una primera fase, o a recibir la asignación inversa, en una segunda fase del estudio. La variable principal es el resultado en el cuestionario CERAD al tercer mes de seguimiento.

En resumen, los resultados de los estudios sugieren que el tratamiento con Neurolith[®] puede ser seguro, ya que la mayor parte de los eventos adversos observados son leves y se presentan en un porcentaje pequeño de participantes. Sin embargo, la información de seguridad disponible es selectiva, ya que no todos los estudios han aportado resultados detallados acerca de la aparición de eventos adversos o solo describen un subgrupo de pacientes. Además, no se aportan los datos de seguridad en los pacientes que no completaron los protocolos de tratamiento. Serían necesarios estudios con mayor tamaño muestral, información completa de los resultados y mayor tiempo de seguimiento para verificar estos resultados.

Eficacia/Efectividad

El estudio de Beisteiner *et al.* (24) evaluó la mejora cognitiva a través de los cambios en las puntuaciones de las pruebas del *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD), en concreto, la puntuación total corregida (PTC) que evalúa el estado cognitivo global del paciente, la puntuación de regresión logística (RL) y el análisis de componentes principales (ACP) que evalúa por separado el procesamiento verbal, la memoria y el procesamiento visoespacial. Puntuaciones más altas indican una mejor función cognitiva. También evaluó la presencia de depresión a través de la Escala de Depresión Geriátrica (*Geriatric Depression Scale*, GDS por sus siglas en inglés) y el inventario de depresión de Beck (*Beck Depression Inventory*, BDI por sus siglas en inglés).

Se midieron los resultados antes de la estimulación (basal), a la semana, al mes y 3 meses después de la estimulación. Para el test CERAD, el resultado de PTC estuvo disponible para los 35 pacientes del estudio, el RL para 31 y el ACP para 30. Los autores observaron mejoras en los resultados de la PTC de CERAD tras el tratamiento comparado con la puntuación basal, que se mantenían a los 3 meses. Los resultados de ACP también mostraron mejoras en los dominios de memoria y verbal tras el tratamiento, mientras que se observó una disminución en el rendimiento visoespacial. Sin embargo, es difícil valorar estos resultados ya que los mismos sólo se informan de forma gráfica y en valores de *p*, sin detallar las puntuaciones obtenidas. En este contexto, el valor de *p* es exploratorio y descriptivo, dado que no se preestablece una hipótesis a contrastar y se realizan múltiples comparaciones, por lo que no se pueden considerar resultados probatorios. Asimismo, afirman que no hubo diferencias globales entre los centros, aunque no se aportan datos.

La disponibilidad de los datos de cada centro por separado es de interés, en particular porque ambos centros utilizaron protocolos de estimulación diferentes: dirigido en el caso del centro 1, y global en el centro 2. En los resultados de ACP se observó una disminución en el rendimiento visoespacial. Según los autores, esta disminución estaba relacionada con tratamiento realizado en el centro 1, que no incluyó entre las áreas estimuladas el córtex occipito-parietal, un área importante para el procesamiento visoespacial. Este hallazgo, mientras que por un lado apoya un efecto específico del tratamiento que solo se detectaría en las redes estimuladas, pone en cuestión la adecuación de los criterios de selección de las áreas de interés para el tratamiento dirigido, ya que no se seleccionaron a pesar de estar afectadas. Se desconoce por tanto la utilidad de la

aproximación dirigida frente al tratamiento global.

Con respecto a las escalas para evaluar la depresión, los autores afirman que hubo mejoría en la escala GDS, sin aportar datos. Los resultados obtenidos en el cuestionario BDI se informaron con posterioridad en otra publicación (27). Los datos estuvieron disponibles para 14 participantes, y la puntuación promedio de la BDI fue de $7,36 \pm 5,09$ frente a los $5,00 \pm 4,1$ tras el tratamiento ($p=0,037$). El centro 1 realizó cuestionarios adicionales para la evaluación subjetiva de la memoria, las actividades de la vida diaria y las actividades de ocio, pero los autores no aportan estos resultados.

Además de las RMN morfológicas, en el centro 1 se obtuvieron también imágenes de RMNf, en las que se toman imágenes del cerebro mientras el participante realiza una tarea. Se analizaron las imágenes de RMNf en 18 pacientes en estado de reposo, que mostraron una conectividad aumentada en el córtex del hipocampo, parahipocampo, parietal y precúneo. Se observó una correlación de estas imágenes con la puntuación obtenida en el CERAD, lo que sugiere una regulación al alza de esta red cognitiva. A 9 de los 18 pacientes se les administró un test adicional de reconocimiento facial, que se correlacionó asimismo con imágenes de RMNf que sugerían activación del hipocampo tras la TPS (24).

Posteriormente se han publicado trabajos (18, 26, 27) en los que se analizan estos datos disponibles de RMN morfológica y RMNf obtenidos durante el estudio piloto en el centro 1. Según los autores, las imágenes de RMN muestran un aumento en el espesor cortical en regiones cerebrales estimuladas, lo que sugeriría que la TPS reduciría la atrofia cortical (18). De manera similar a la relación entre las imágenes de RMNf y la puntuación CERAD, se exploró la relación entre RMNf y la puntuación obtenida en la escala de depresión BDI. Este análisis sugiere una relación entre la normalización de la conectividad cerebral y un efecto antidepresivo (27). Por último, se analizaron los datos de RMNf en relación a la evolución de las capacidades visuoconstructivas (medidas por el cuestionario CERAD). En el estudio piloto, los pacientes del centro 1 obtuvieron peores puntuaciones en esta subescala. Los autores teorizan que esto fue debido a que el córtex cerebral no fue estimulado en ninguno de estos pacientes. El análisis de las imágenes de RMNf sugiere que hay una correlación entre la puntuación obtenida y los cambios observados, lo que apoyaría que la eficacia global disminuyó cuando se omitieron los nodos importantes de la red visuoconstructiva durante la aplicación de la TPS (26), por lo que el resultado observado sería consecuencia de la progresión natural de la enfermedad.

El estudio de Cont *et al.* (25) evaluó la mejora cognitiva a través de los tests *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS), *Mini-Mental Status Examination* (MMSE) y *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA). Además, evaluó los cambios subjetivos en la función cognitiva utilizando una escala numérica de 0-10. El análisis descriptivo mostró gran variabilidad individual en la estimación de la mejoría. De los 11 pacientes, 7 fueron capaces de evaluar la intensidad de sus síntomas utilizando una escala numérica. De estos, 6 pacientes percibieron una mejoría subjetiva. Tras el tratamiento se observaron mejoras en la puntuación total de ADAS y en la puntuación cognitiva (ADAS cog) respecto a los valores de referencia. En el caso de la puntuación total de ADAS, se pasó de una media \pm desviación estándar (DE) de $30,2 \pm 11,55$ antes del tratamiento a una puntuación de $25,8 \pm 10,71$ tras el tratamiento ($p=0,01$), lo que supone una diferencia de 4,4 puntos. La puntuación ADAS Cog pasó de $25,8 \pm 10,77$ antes del tratamiento a $23,3 \pm 10,27$ tras el tratamiento, siendo la diferencia de 2,5 puntos. No hubo diferencias en las puntuaciones de MMSE ni MoCA basal y tras el tratamiento.

Debido a la naturaleza retrospectiva de este estudio, los autores refieren que los resultados se vieron limitados por la presencia de datos faltantes, pero la extensión de los mismos no se describe.

El estudio realizado por Fong *et al.* (31) analizó los resultados del test HK-MoCA, que se realizó basal, tras 12 semanas de tratamiento habitual, inmediatamente tras el tratamiento de 2 semanas con TPS, y tras 12 semanas de seguimiento tras la intervención. El resultado del test HK-MoCA cambió de (media \pm DE) $19,32 \pm 4,52$ en el momento basal a $21,16 \pm 3,98$ inmediatamente tras el tratamiento con TPS durante 2 semanas y a $20,58 \pm 4,29$ en la semana 12 de seguimiento. Esto supone una mejoría de 1,84 puntos inmediatamente tras el tratamiento y de 1,26 puntos a las 12 semanas. No se detectaron cambios en las otras escalas utilizadas en el estudio, que incluían cuestionarios de independencia en actividades de la vida diaria y el cuestionario de depresión de Hamilton.

En este estudio, además, se analizó el suero de 17 pacientes para comprobar los cambios en el BDNF sérico. El nivel basal medio fue de $21 \pm 14,30$ ng/ml, y de $13,79 \pm 11,80$ ng/ml tras la intervención. Por lo tanto, no se detectó un aumento en el nivel sérico de este factor de crecimiento.

Shinzato *et al.* (32) presentan una serie prospectiva de casos en el que se describieron los resultados de 10 pacientes. Los datos se recogieron antes del tratamiento con TPS, después de la intervención, al mes y a los 3 meses de tratamiento. Se realizaron los cuestionarios ADAS cog, el inventario neuropsiquiátrico (*Neuropsychiatric Inventory*, NPI por sus

siglas in inglés), el cuestionario de actividades funcionales de Pfeffer y el cuestionario Zarit de sobrecarga del cuidador.

Se realizaron análisis exploratorios para describir los cambios con respecto a la situación basal al mes y a los 3 meses del tratamiento. En todos estos cuestionarios, una mayor puntuación significa un mayor grado de deterioro o dependencia. El mayor cambio se observó en la puntuación del cuestionario NPI, que presentó una diferencia de -23,9 (IC95%:-39,19; -8,61) puntos de media al mes y de -18,9 puntos (-33,49; -2,91) a los 3 meses. No se detectaron cambios significativos en la puntuación de los otros cuestionarios. El cambio en el ADAS cog fue de -2,1 (-5,68; 1,48) al mes y de -3,6 (-7,18; 0,00) a los 3 meses. En el cuestionario de Pfeffer el cambio fue de -0,1 (-3,48; 3,28) puntos al mes y de 2,3 (-1,08; 5,68) a los 3 meses. El cambio medio del cuestionario Zarit fue de -2,8 (-8,82; 3,2) al mes y de -0,9 (-6,92; 5,12) a los 3 meses.

En resumen, los resultados de efectividad del tratamiento con Neurolith[®] son limitados, ya que todos proceden de estudios sin comparador y poco tamaño muestral. Los resultados preliminares del tratamiento con Neurolith[®] sugieren que produce mejorías con respecto a las puntuaciones de referencia en pacientes seleccionados, en algunas de las escalas aplicadas. Los beneficios se observan en la función cognitiva y en los síntomas depresivos. No se han observado mejorías en las actividades de la vida diaria o la carga del cuidador, entre otros. Los resultados no son consistentes en todos los estudios publicados, y dado el limitado número de estudios, su pequeño tamaño muestral y el elevado riesgo de sesgo debido a su diseño, sería necesaria la realización de estudios controlados con un comparador, mayor número de participantes y tiempo de seguimiento, que confirmen estos hallazgos preliminares.

Evaluación económica

No se han identificado estudios de evaluación económica del sistema Neuroolith®.

Impactos

Impacto en salud

Los hallazgos de seguridad y eficacia de Neurolith[®] sugieren que podría ser un tratamiento complementario para retrasar el deterioro cognitivo de los pacientes con EA. Sin embargo, la evidencia es muy limitada, con estudios de pequeño tamaño y sin comparador.

Es preciso tener en cuenta que Neurolith[®], no se limita únicamente al tratamiento de la EA, sino que se está estudiando su uso en otras indicaciones como el Parkinson que, de confirmarse resultados positivos, el impacto en salud podría ser mayor (3).

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

El uso de Neurolith[®] no parece tener consecuencias éticas, sociales, legales, políticas ni culturales relevantes. Únicamente, de confirmarse los beneficios, habría que asegurar el acceso equitativo para todos los pacientes.

Impacto económico de la tecnología

No se han encontrado estudios de evaluación económica sobre el uso Neurolith[®] que permitan estimar su impacto económico.

Difusión e introducción esperadas de la tecnología

No se espera una rápida difusión de la tecnología a corto-medio plazo. La evidencia disponible sobre Neurolith[®] es escasa, limitándose a un número pequeño de estudios, con pocos pacientes, sin grupo control y la mayoría financiados por la industria. Se desconoce el previsible impacto económico del tratamiento. No obstante, habría que tener en cuenta el posible uso en otras indicaciones, lo que podría favorecer su difusión.

Por el momento, el uso Neurolith[®] debería realizarse, siguiendo un protocolo de investigación, con criterios de inclusión y exclusión bien definidos, que incluya la comparación con un grupo placebo, en el contexto de un ensayo clínico.

Recomendaciones e investigación en curso

Guías y directrices

Debido a la limitada experiencia clínica del uso de la tecnología, actualmente no se contempla el uso específico la TPS en el tratamiento de la EA u otras demencias en las Guías de Práctica Clínica y documentos de consenso de expertos disponibles (8).

Investigación en curso

Se ha realizado una búsqueda en las bases de datos de ClinicalTrials.gov, en el registro europeo de EU Clinical Trials y la plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos *International Clinical Trials Registry Platform*. Se han identificado cuatro estudios en marcha.

El primer estudio NCT06407141 (36) realizado en Hong Kong es un ensayo clínico aleatorizado (ECA) cuyo objetivo es aportar información sobre el posible papel terapéutico de la TPS en la mejora de las funciones cognitivas entre los ancianos con deterioro cognitivo leve.

El segundo estudio NCT05910619 (37) realizado en Estados Unidos, tiene como objetivo determinar si la intervención da lugar a un cambio clínicamente significativo en los biomarcadores sanguíneos (plasma) relacionados con la EA. El estudio incluirá a 10 participantes sin demencia y a 10 con EA leve, y analizará las diferencias observadas antes y después de la estimulación con TPS.

El tercer estudio NCT05762926 (38) es un ECA realizado en Brasil que tiene como objetivo evaluar la efectividad del uso de TPS en personas con EA.

Por último, el cuarto estudio (39), también realizado en Brasil, abierto, no aleatorizado y de un único brazo, tiene como objetivo evaluar la viabilidad, seguridad y efecto a corto plazo de TPS en el rendimiento cognitivo y emocional de pacientes con EA leve a moderada.

Puntos clave

- Neurolith[®] es una terapia no invasiva que utiliza la TPS para estimular diferentes regiones cerebrales con objeto de mejorar los síntomas asociados a la EA.
- El mecanismo de acción propuesto para la TPS se basa en que los impulsos mecánicos producirían una serie de reacciones biológicas que conducirían a la mejora de la circulación cerebral mediante la estimulación de diversos factores de crecimiento, entre otros. Sin embargo, el único estudio que evalúa la producción de uno de estos factores de crecimiento antes y después de la TPS no ha encontrado una relación positiva. Los informes que relacionan los cambios en la funcionalidad cerebral mediante RMN carecen de grupo control que permita apoyar las conclusiones que los autores derivan de estas observaciones.
- La evidencia disponible sobre Neurolith[®] para el tratamiento de EA es escasa, limitándose a un número reducido de estudios piloto de un solo brazo, sin grupo control, en el que participan un número reducido de pacientes, y en cuyos análisis se incluye siempre únicamente la población por protocolo. Los resultados de estos estudios son exploratorios y deben ser confirmados en estudios adecuadamente diseñados, que incluyan un grupo control. Es destacable que existe un estudio de estas características, finalizado ya y financiado por la industria, cuyos resultados no han sido publicados. Existen además otros dos estudios aleatorizados y con grupo control en marcha, realizados por diferentes instituciones.
- Los resultados de seguridad sugieren que los eventos adversos asociados al tratamiento con Neurolith[®] son escasos. La mayoría de los participantes no experimentaron eventos adversos durante la aplicación de TPS. Los eventos adversos más frecuentes fueron dolor y presión en la cabeza. Tras el tratamiento, la mayoría de los participantes tampoco experimentaron eventos adversos. En este caso, los eventos adversos más frecuentes fueron, dolor de cabeza y deterioro del estado de ánimo. No se informaron eventos adversos graves durante el tratamiento o después del mismo. Únicamente se describen los resultados de los pacientes que se adhieren al tratamiento, por lo que se desconoce la ocurrencia de los mismos en los pacientes que no completan el protocolo de tratamiento.

- Los resultados preliminares de efectividad indican que esta terapia produce mejoras con respecto a las puntuaciones de referencia en algunas de las escalas aplicadas, con beneficios en la función cognitiva o en los síntomas depresivos. Sin embargo, estos resultados no son consistentes en todos los estudios publicados. Los resultados presentados son de naturaleza exploratoria, por lo que deben ser confirmados en estudios adecuadamente diseñados.
- El protocolo de aplicación de Neurolith[®] propuesto por el fabricante son 6 sesiones durante 2 semanas. Sin embargo, los protocolos aplicados en los estudios difieren según los centros (6-10 sesiones, 2-5 semanas). Además, el fabricante sugiere en su página web un tratamiento de mantenimiento, consistente en sesiones de refuerzo cada 4-6 semanas, aunque no se dispone de datos de eficacia ni de seguridad que avalen la administración de TPS a largo plazo.
- El tratamiento se ofrece como un tratamiento personalizado, en el que se seleccionan las áreas de interés a tratar en cada paciente. Sin embargo, más de la mitad de los estudios optaron por un tratamiento global. Los criterios de selección de las áreas de interés no han sido descritos, y la utilidad de la aplicación individualizada frente a la global no está definida.
- No se han encontrado estudios de evaluación económica sobre el uso de Neurolith[®] que permitan estimar su impacto económico.
- En base a la evidencia disponible, la difusión de la tecnología no parece probable a corto-medio plazo. Se recomienda su uso bajo un protocolo de investigación, con criterios de inclusión y exclusión bien definidos, que incluya la comparación con un grupo placebo y la información exhaustiva de los resultados, en el contexto de un ensayo clínico.

Bibliografía

1. TPS – una opción terapéutica para pacientes con demencia de Alzheimer [Available from: <https://www.tps-neuro.com/es/>].
2. Qué son las ondas de choque? Física y tecnología [Available from: <https://www.storzmedical.com/es/fisica-y-tecnologia>].
3. Neurolith® and TPS® [Available from: <https://productosstorzmedical.es/wp-content/uploads/2024/06/Nueva-Presentacion-Neurolith-2024.pdf>].
4. Preguntas frecuentes sobre la TPS [Available from: <https://www.tps-neuro.com/es/tps/preguntas-frecuentes-sobre-la-tps>].
5. Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease. *BMJ*. 2009;338:b158.
6. Association As. Alzheimer's Association Report. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2023;19(4):1598-695.
7. Passeri E, Elkhoury K, Morsink M, Broersen K, Linder M, Tamayol A, et al. Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2022; 23(22).
8. Manzano M, Fortea, J., Villarejo, A., Sánchez del Valle, R. (coord.). Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2018.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers 2018.
10. Huang P, Lin L, Zhang J, Cheng Y, Pan X. Efficacy analysis of three brain stimulation techniques for Alzheimer's disease: a meta-analysis of repeated transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation, and deep brain stimulation. *Expert Rev Neurother*. 2024;24(1):117-27.
11. Yu TW, Lane HY, Lin CH. Novel Therapeutic Approaches for Alzheimer's Disease: An Updated Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15).
12. Menardi A, Rossi S, Koch G, Hampel H, Vergallo A, Nitsche MA, et al. Toward noninvasive brain stimulation 2.0 in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*. 2022;75:101555.
13. Wu C, Yang L, Feng S, Zhu L, Yang L, Liu TC, et al. Therapeutic non-invasive brain treatments in Alzheimer's disease: recent advances and challenges. *Inflamm Regen*. 2022;42(1):31.

14. Chang CH, Lane HY, Lin CH. Brain Stimulation in Alzheimer's Disease. *Front Psychiatry*. 2018;9:201.
15. Sanches C, Stengel C, Godard J, Mertz J, Teichmann M, Migliaccio R, et al. Past, Present, and Future of Non-invasive Brain Stimulation Approaches to Treat Cognitive Impairment in Neurodegenerative Diseases: Time for a Comprehensive Critical Review. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:578339.
16. Matt E, Kaindl L, Tenk S, Egger A, Kolarova T, Karahasanović N, et al. First evidence of long-term effects of transcranial pulse stimulation (TPS) on the human brain. *J Transl Med*. 2022;20(1):26.
17. Minjoli S, Saturnino GB, Blicher JU, Stagg CJ, Siebner HR, Antunes A, et al. The impact of large structural brain changes in chronic stroke patients on the electric field caused by transcranial brain stimulation. *Neuroimage Clin*. 2017;15:106-17.
18. Popescu T, Pernet C, Beisteiner R. Transcranial ultrasound pulse stimulation reduces cortical atrophy in Alzheimer's patients: A follow-up study. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*. 2021;7(1).
19. Grupo Estatal de Demencias Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Plan integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023). Madrid; 2019.
20. Fiest KM, Roberts JI, Maxwell CJ, Hogan DB, Smith EE, Frolkis A, et al. The Prevalence and Incidence of Dementia Due to Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci*. 2016;43 Suppl 1:S51-82.
21. Organización Panamericana de la Salud. Demencia 2022 [updated 2022/10/07]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/demencia>.
22. Garre-Olmo J. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Rev Neurol*. 2018;66(11):377-86.
23. Institute for Health Metrics and Evaluation. Alzheimer's disease and other dementias—Level 3 cause [03/06/2024]. Available from: <https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-alzheimers-disease-and-other-dementias>.
24. Beisteiner R, Matt E, Fan C, Baldysiak H, Schönfeld M, Philippi Novak T, et al. Transcranial Pulse Stimulation with Ultrasound in Alzheimer's Disease-A New Navigated Focal Brain Therapy. *Adv Sci*. 2020;7(3):1902583.

25. Cont C, Stute N, Galli A, Schulte C, Logmin K, Trenado C, et al. Retrospective real-world pilot data on transcranial pulse stimulation in mild to severe Alzheimer's patients. *Frontiers in Neurology*. 2022;13.
26. Dörl G, Matt E, Beisteiner R. Functional Specificity of TPS Brain Stimulation Effects in Patients with Alzheimer's Disease: A Follow-up fMRI Analysis. *Neurology and Therapy*. 2022;11(3):1391-8.
27. Matt E, Dörl G, Beisteiner R. Transcranial pulse stimulation (TPS) improves depression in AD patients on state-of-the-art treatment. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*. 2022;8(1).
28. Novak P, Lohse-Busch H. P 31 Long-term results with TPS (Transcranial Pulse Stimulation) treatment of Alzheimer's disease. *Clinical neurophysiology*. 2022;137:e32-e3.
29. Chen X, You J, Ma H, Zhou M, Huang C. Transcranial pulse stimulation in Alzheimer's disease. *CNS Neuroscience and Therapeutics*. 2024;30(2).
30. Fernandez-Castaño R, Fernandez-Blazquez MA, Echevarria Fernandez I, Cabrera-Freitag M, Freitag K. Effect of Transcranial Pulse Stimulation for the Treatment of Alzheimer's Disease and its Related Symptoms. *Current Alzheimer research*. 2023;20(4):244-9.
31. Fong TKH, Cheung T, Ngan STJ, Tong K, Lui WYV, Chan WC, et al. Transcranial pulse stimulation in the treatment of mild neurocognitive disorders. *Annals of clinical and translational neurology*. 2023;10(10):1885-90.
32. Shinzato GT, Assone T, Sandler PC, Pacheco-Barrios K, Fregni F, Radanovic M, et al. Non-invasive sound wave brain stimulation with Transcranial Pulse Stimulation (TPS) improves neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain Stimulation*. 2024;17(2):413-5.
33. Study Details | Transcranial Pulse Stimulation (TPS) for Alzheimer's Disease (AD) | ClinicalTrials.gov [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04333329?term=NCT04333329%20&rank=1>].
34. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised tripartite guideline. Statistical principles for clinical trials E9. 1998.
35. Study Details | Brain Stimulation for Neurological Patients | ClinicalTrials.gov [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03770182>].
36. The Effect of Transcranial Pulse Stimulation on Cognitive Functions in Older Adults With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial [Internet]. 2024. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06407141>.

37. Transcranial Pulse Stimulation of the Brain in Older Adults With and Without Mild Dementia [Internet]. 2023. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05910619>.
38. Non-invasive Brain Stimulation by Transcranial Pulse Stimulation as a Coadjunctive Treatment in Alzheimer's Disease [Internet]. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05762926>.
39. International Clinical Trials Registry Platform. Evaluation of brain therapy for the treatment of Alzheimer's 2024 [Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RBR-10g8337t>].

Anexo I. Búsqueda bibliográfica

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

BIBLIOTECA COCHRANE (WILEY). Fecha de la búsqueda: 29/05/2024

Nº.	Pregunta	Resultados
1	MeSH descriptor: [Alzheimer Disease] explode all trees	5334
2	MeSH descriptor: [Dementia] explode all trees	9439
3	Alzheimer:ti,ab,kw	14366
4	Dementia:ti,ab,kw	17668
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	26069
6	(Transcranial NEAR/2 pulse NEAR/2 stimulation):ti,ab,kw	217
7	TPS:ti,ab,kw	669
8	Neurolith:ti,ab,kw	5
9	6 OR 7 OR 8	869
10	5 AND 9	12

Bases de datos generales

MEDLINE (PUBMED) . Fecha de la búsqueda: 29/05/2024

Nº.	Pregunta	Resultados
1	Alzheimer Disease/	125664
2	Dementia/	64240
3	alzheimer.ti,ab,kw.	32725
4	Dementia.ti,ab,kw.	148755
5	1 or 2 or 3 or 4	254860

6	(Transcranial adj2 pulse adj2 stimulation.ti,ab,kw.	1122
7	TPS.ti,ab,kw.	7997
8	Neurolith.ti,ab,kw.	4
9	6 or 7 or 8	9101
10	5 and 9	26

EMBASE. Fecha de la búsqueda: 29/05/2024

Nº.	Pregunta	Resultados
1	'alzheimer disease'/exp	261594
2	'dementia'/exp	473836
3	alzheimer:ti,ab,kw	271733
4	dementia:ti,ab,kw	219466
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	550670
6	(transcranial NEAR/2 pulse NEAR/2 stimulation):ti,ab,kw	143
7	tps:ti,ab,kw	15163
8	neurolith:ti,ab,kw	17
9	6 OR 7 OR 8	15258
10	5 AND 9	69

