

# Estimulación cerebral profunda en trastornos neurológicos y psiquiátricos

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN





# Estimulación cerebral profunda en trastornos neurológicos y psiquiátricos

Informes de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias  
SESCS

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



PERESTELO-PÉREZ, L.

Estimulación cerebral profunda en trastornos neurológicos y psiquiátricos / L. Perestelo-Pérez... [et al.]. – Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud, –152 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

NIPO: 680-15-040-0

1. Estimulación Cerebral Profunda 2. Trastornos neurológicos  
3. Trastornos psiquiátricos  
I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

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 este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no las de sus revisores.

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio Canario de la Salud

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, Pérez-Ramos J, Serrano-Pérez P, Panetta J, Carballo-González D, García-Pérez L, Cuéllar-Pompa L, Valcárcel-Nazco C, Castilla I, Hilarión-Madariaga P. Estimulación cerebral profunda en trastornos neurológicos y psiquiátricos. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.





# Agradecimientos

Los autores del presente estudio queremos expresar nuestro especial agradecimiento a Carmen Bujalance Jiménez por el apoyo en la búsqueda y obtención de los artículos de la revisión. Los autores también queremos agradecer a Medtronic Ibérica, S.A. por facilitar información relevante sobre el tema y por revisar el documento.





# Índice

<b>Siglas y Acrónimos</b>	<b>13</b>
<b>Resumen Ejecutivo</b>	<b>19</b>
<b>Executive Summary</b>	<b>25</b>
<b>I. Introducción</b>	<b>29</b>
I.1. Descripción de la tecnología	31
<b>II. Objetivos</b>	<b>35</b>
<b>III. Métodos</b>	<b>37</b>
III.1. Criterios de selección de los estudios de la revisión	37
III.2. Estrategia de búsqueda, selección y revisión de los estudios	39
III.3. Evaluación crítica de la calidad de los estudios	40
III.4. Extracción, análisis y síntesis de datos	41
<b>IV. Resultados</b>	<b>43</b>
IV.1. Calidad metodológica	44
IV.2. Descripción de los estudios incluidos	53
IV.2.1. Enfermedad de Parkinson	54
IV.2.2. Disonía	74
IV.2.3. Temblor Esencial	89
IV.2.4. Temblor (Esclerosis Múltiple)	95
IV.2.5. Tics (Síndrome de Tourette)	99
IV.2.6. Trastornos Psiquiátricos	103
IV.2.7. Epilepsia	109
IV.2.8. Adicciones	111
IV.2.9. Todas las condiciones	114

<b>V. Discusión y Conclusiones</b>	<b>119</b>
<b>VI. Recomendaciones</b>	<b>125</b>
Contribución de los autores y revisores externos	127
Declaración de intereses	129
Referencias	131
<b>Anexos</b>	<b>137</b>
Anexo 1. Estrategia de búsqueda (revisiones sistemáticas y metanálisis)	137
Anexo 2. Estrategia de búsqueda (evaluaciones económicas)	147
Anexo 3. Escala de Oxman	151
Anexo 4. Instrumento de valoración de las evaluaciones económicas	152

# Índice de tablas

Tabla 1. Criterios de selección de los estudios.....	37
Tabla 2. Base de datos electrónicas consultadas.....	39
Tabla 3. Resultados en las bases de datos consultadas .....	43
Tabla 4. Calidad de las RS y MA (Escala de Oxman et al., 1994)_Enfermedad de Parkinson .....	45
Tabla 5. Calidad de las RS y MA (Escala de Oxman et al., 1994)_Distonía.....	46
Tabla 6. Calidad de la RS (Escala de Oxman et al., 1994)_Temblor esencial .....	47
Tabla 7. Calidad de la RS (Escala de Oxman et al., 1994)_Temblor asociado a la Esclerosis Múltiple.....	47
Tabla 8. Calidad de la RS (Escala de Oxman et al., 1994)_Tics asociados al Síndrome de Tourette.....	48
Tabla 9. Calidad de las RS (Escala de Oxman et al., 1994)_Trastornos psiquiátricos .....	48
Tabla 10. Calidad de la RS y MA (Escala de Oxman et al., 1994)_para todas las condiciones.....	49
Tabla 11. Calidad de las evaluaciones económicas incluidas (Criterios de Drummond et al., 2001)_Enfermedad de Parkinson .....	50
Tabla 12. Calidad de las evaluaciones económicas incluidas (Criterios de Drummond et al., 2001)_Distonía.....	51
Tabla 13. Calidad de las evaluaciones económicas incluidas (Criterios de Drummond et al., 2001)_Adicciones .....	52
Tabla 14. Trastornos del movimiento. Principales características_ Enfermedad de Parkinson .....	55
Tabla 15. Trastornos del movimiento. Principales resultados y conclusiones_Enfermedad de Parkinson.....	68
Tabla 16. Características de las Evaluaciones Económicas incluidas_Enfermedad de Parkinson.....	70
Tabla 17. Estimación del coste por paciente de los tratamientos para la enfermedad de Parkinson en estado avanzado, euros de 2010 (Valldeoriola et al. 2013).....	73
Tabla 18. Trastornos del movimiento. Principales características_ Distonía.....	81

Tabla 19. Trastornos del movimiento. Principales resultados y conclusiones_ Disonía .....	85
Tabla 20. Características de la Evaluación Económica incluida_Disonía.....	88
Tabla 21. Trastornos del movimiento. Principales características_ Temblor Esencial .....	93
Tabla 22. Trastornos del movimiento. Principales resultados y conclusiones_ Temblor Esencial .....	94
Tabla 23. Trastornos del movimiento. Principales características_ Temblor asociado a la Esclerosis Múltiple (EM) .....	97
Tabla 24. Trastornos del movimiento. Principales resultados y conclusiones_ Temblor asociado a Esclerosis Múltiple (EM) .....	98
Tabla 25. Trastornos del movimiento. Principales características_ Tics asociado al Síndrome de Tourette .....	101
Tabla 26. Trastornos del movimiento. Principales resultados y conclusiones_ Tics asociado al Síndrome de Tourette .....	102
Tabla 27. Trastornos psiquiátricos. Principales características.....	106
Tabla 28. Trastornos psiquiátricos. Principales resultados y conclusiones. ....	108
Tabla 29. Características de la Evaluación Económica incluida_Adicciones .....	113
Tabla 30. Todas las condiciones. Principales características. ....	116
Tabla 31. Todas las condiciones. Principales resultados y conclusiones.....	117

# Índice de figuras

Figura 1. Proceso de selección de estudios .....	44
--	----



## Siglas y Acrónimos

μs	Microsegundos
ACB	Análisis Coste-Beneficio
ACE	Análisis Coste-Efectividad
ACU	Análisis Coste-Utilidad
ADL	Actividades de la Vida Cotidiana (por sus siglas en inglés, <i>Activities of Daily Life</i> )
AIMS	Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (por sus siglas en inglés, <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i> )
ALIC	Extremidad Anterior de la Cápsula Interna (por sus siglas en inglés, <i>Anterior Limb of Internal Capsule</i> )
AVAC	Año de Vida Ajustado por Calidad
AVLT	Test de Aprendizaje Verbal Auditivo de Rey (por sus siglas en inglés, <i>Auditory Verbal Learning Task</i> )
BADRS	Escala de Valoración de la Distonía de Barry Albright (por sus siglas en inglés, <i>Barry Albright Dystonia Rating Scale</i> )
BDI	Cuestionario de Depresión de Beck (por sus siglas en inglés, <i>Beck Depression Inventory</i> )
BAI	Cuestionario de Ansiedad de Beck (por sus siglas en inglés, <i>Beck Anxiety Inventory</i> )
BFMDRS	Escala de Valoración de la Distonía de Burke-Fahn-Marsden (por sus siglas en inglés, <i>Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale</i> )
BFMDRS-D	Escala de Valoración de la Discapacidad asociada a la Distonía de Burke-Fahn-Marsden (por sus siglas en inglés, <i>Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale Disability</i> )
BFMDRS-M	Escala de Valoración del Movimiento asociado a la Distonía de Burke-Fahn-Marsden (por sus siglas en inglés, <i>Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale Movement</i> )
BPRS	Escala de Valoración Psiquiátrica Breve (por sus siglas en inglés, <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i> )
BVRT	Test de Retención Visual de Benton (por sus siglas en inglés, <i>Benton Visual Retention Test</i> )
CD	Costes Directos
CFR	Test de la Figura Compleja de Rey (por sus siglas en

	inglés, <i>Complex Figure of Rey</i> )
CI	Cápsula Interna
CI	Costes Indirectos
CM	Núcleo Centromedio
CM-PF	Complejo Centromedio-Parafascicular
CVRS	Calidad de Vida Relacionada con la Salud
COPM	Medida Canadiense de Desempeño Ocupacional (por sus siglas en inglés, <i>Canadian Occupational Performance Measure</i> )
CPRS	Escala de Valoración Psicopatológica Amplia (por sus siglas en inglés, <i>Comprehensive Psychopathological Rating Scale</i> )
DAP	Disponibilidad a pagar de los pacientes
DDT	Distonía tardía
DiSp	Prueba de Amplitud de Dígitos (por sus siglas en inglés, <i>Digit Span</i> )
D-KEFS	Sistema de la Función Ejecutiva de Delis-Kaplan (por sus siglas en inglés, <i>Delis-Kaplan Executive Function System</i> )
DRS	Escala de Valoración Clínica para Demencia (por sus siglas en inglés, <i>Dementia Rating Scale</i> )
DRT	Depresión Resistente a Tratamiento
DSM	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (por sus siglas en inglés, <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> )
DSST	Test de Sustitución Símbolo-Dígito (por sus siglas en inglés, <i>Digit Symbol Substitution Test</i> )
dt	Desviación estándar o típica
DYT-1	Gen para la distonía primaria de torsión
EA	Efecto Adverso
EC	Estudios de Costes
ECA	Ensayo Controlado Aleatorizado
ECP	Estimulación Cerebral Profunda
EE	Evaluación Económica
EM	Esclerosis Múltiple
EP	Enfermedad de Parkinson
EQ-5D	Cuestionario Europeo de Calidad de Vida para 5 Dimensiones (por sus siglas en inglés, <i>European Quality of Life – 5 Dimensions</i> )
ESRS	Escala de Valoración de Síntomas Extrapiramidales (por sus siglas en inglés, <i>Extrapyramidal Symptom Rating</i> )



	Scale)
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (por sus siglas en inglés, <i>Food and Drug Administration</i> )
Flu	Escala de Fluidez (por sus siglas en inglés, <i>Fluency</i> )
FTM	Escala de Valoración Fahn-Tolosa-Marin para el Temblor (por sus siglas en inglés, <i>Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale</i> )
GAF	Evaluación Global de la Factorización (por sus siglas en inglés, <i>Global Assessment of Functioning</i> )
GMFM	Medida de la Función Motora de Gross (por sus siglas en inglés, <i>Gross Motor Function Measure</i> )
GPI	Globo Pálido Interno
H&Y	Estadios de la Enfermedad de Parkinson según la clasificación de Hoehn y Yahr
HAM-D	Inventario de Depresión de Hamilton (por sus siglas en inglés, <i>Hamilton Depression Inventory</i> )
HDRS	Escala de Valoración de la Depresión de Hamilton (por sus siglas en inglés, <i>Hamilton Depression Rating Scale</i> )
Hz	Hercios
IC	Intervalo de Confianza
L-dopa	Levodopa
MA	Metanálisis
MADRS	Escala de Valoración de la Depresión de Montgomery-Asberg (por sus siglas en inglés, <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i> )
MDRS	Escala de Valoración de Demencia de Mattis (por sus siglas en inglés, <i>Mattis Dementia Rating Scale</i> )
mGPi	Región Motora Postero-Ventro-Lateral
MINI	Mini-Entrevista Internacional para Neuropsiquiatría (por sus siglas en inglés, <i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i> )
MMSE	Mini-Examen del Estado Mental (por sus siglas en inglés, <i>Minimental State Exam</i> )
N,n	Tamaño muestral
NA	Núcleo Accumbens
ND	No Disponible
NHS	National Health System
NVI	Núcleo Ventral Intermedio
NST	Núcleo Subtalámico
p	p-valor

PANSS	Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (por sus siglas en inglés, <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> )
PDQ-39	Cuestionario de la Enfermedad de Parkinson (por sus siglas en inglés, <i>Parkinson Disease Questionnaire</i> )
PDQL	Cuestionario de Calidad de Vida de la Enfermedad de Parkinson (por sus siglas en inglés, <i>Parkinson Disease Quality of Life Questionnaire</i> )
PIGD	Desorden de Inestabilidad Postural y de la Marcha (por sus siglas en inglés, <i>Postural Instability and Gait Disorder</i> )
PKAN	Neurodegeneración asociada a Pantotenato-Kinasa (por sus siglas en inglés, <i>Pantothenate Kinase-associated Neurodegeneration</i> )
POMS	Perfil de Estados Emocionales (por sus siglas en inglés, <i>Profile of Mood States</i> )
QALY	Año de Vida Ajustado por Calidad (por sus siglas en inglés, <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )
r	Ratio
RCEI	Ratio Coste-Efectividad Incremental
RM	Resonancia Magnética
RMI	Resonancia Magnética por Imagen
RMU	Escala Unificada de Valoración de Mioclono (por sus siglas en inglés, <i>Unified Myoclonus Rating Scale</i> )
RS	Revisión Sistemática
RVBTRS	Escala de Valoración de Tics Basada en Vídeo de Rush (por sus siglas en inglés, <i>Rush Video-Based Tic Rating Scale</i> )
SF-36	Cuestionario de Calidad de Vida Relacionada con la Salud - SF-36 (por sus siglas en inglés, <i>Short Form-36</i> )
SGCE	Gen Epsilon-Sarcoglycan
SGT	Síndrome de Gilles de la Tourette
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Sim	Similitudes (por sus siglas en inglés, <i>Similarities</i> )
SNS	Sistema Nacional de Salud
SPV	Sustancia Periventricular
Stroop	Efecto de Stroop (o efecto de Jaensch)
TAG	Trastorno de Ansiedad Generalizada
TC	Tomografía Computarizada
TCRS	Escala de Valoración Clínica del Temblor (por sus siglas en inglés, <i>Tremor-Clinical Rating Scale</i> )
TDM	Trastorno Depresivo Mayor

TMM	Tratamiento de Mantenimiento con Metadona
TMT	Test del Trazo (por sus siglas en inglés, <i>Trail Making Test</i> )
TOC	Trastorno Obsesivo Compulsivo
ToL	Escala de Planificación y Resolución de Problemas (por sus siglas en inglés, <i>Tower of London</i> )
TWSTRS	Escala de Clasificación de la Torticolis Espasmódica de Toronto Oeste (por sus siglas en inglés, <i>Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale</i> )
UDRS	Escala Unificada para la Enfermedad de Parkinson (por sus siglas en inglés, <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> )
UMRS	Escala Unificada para las Mioclonías (por sus siglas en inglés, <i>Unified Myoclonus Rating Scale</i> )
UPDRS	Escala Unificada para la Enfermedad de Parkinson (por sus siglas en inglés, <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> )
V	Voltios
VC	Núcleo Ventrocaudal del tálamo
VG	Ventriculografía
VIM	Núcleo Ventrointermedio del Tálamo
VL	Núcleo Ventrolateral del Tálamo
VLa	Porción Anterior del Núcleo Ventro-Lateral del Tálamo
VLp	Porción Posterior del Núcleo Ventro-Lateral del Tálamo
VOA	Núcleo Ventro-Oralis-Anterior del Tálamo
VOI	Núcleo Ventro-Oralis-Interno del Tálamo
VOP	Núcleo Ventro-Oralis-Posterior del Tálamo
WAIS	Escala de Inteligencia en Adultos de Wechsler (por sus siglas en inglés, <i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i> )
WMS-R	Escala Revisada de Memoria de Wisconsin (por sus siglas en inglés, <i>Wisconsin Memory Scale Revised</i> )
Y-BOCS	Escala para el Trastorno Obsesivo-Compulsivo de Yale-Brown (por sus siglas en inglés, <i>Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale</i> )
YGTSS	Escala Global de Severidad de Tics de Yale (por sus siglas en inglés, <i>Yale Global Tic Severity Scale</i> )



# Resumen Ejecutivo

## Introducción

La Estimulación Cerebral Profunda (ECP) forma parte del grupo de terapias de neuromodulación, a través de terapias de estimulación eléctrica. La ECP es un procedimiento quirúrgico empleado para tratar una variedad de síntomas neurológicos y psiquiátricos en pacientes cuyos síntomas no pueden ser controlados adecuadamente con medicamentos. Su acción consiste en enviar estímulos eléctricos a áreas específicas del cerebro, bloqueando las señales nerviosas anormales que causan los síntomas de distintas patologías.

La ECP consiste en colocar mediante cirugía estereotáxica, un electrodo en una localización u objetivo cerebral, previamente seleccionado. Este electrodo se conecta a un neuroestimulador que se implanta debajo de la piel del paciente; habitualmente en la zona infraclavicular o bajo la grasa abdominal. Los parámetros de estimulación se pueden controlar desde el exterior a través de un programador.

Esta técnica se ha utilizado con éxito para tratar enfermedades neurológicas crónicas neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson, siendo sus dianas principales el núcleo subtalámico, el globo pálido interno y la parte ventral del tálamo. También ha demostrado su utilidad en enfermedades como el temblor esencial, la distonía, la epilepsia y el síndrome de Gilles de la Tourette. Dispone de la aprobación del Mercado CE para su uso en pacientes con temblor esencial, enfermedad avanzada de Parkinson, distonía primaria, Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) y epilepsia. La ECP está siendo utilizada experimentalmente en indicaciones como la Enfermedad de Alzheimer, en el ámbito de neurología, y en el trastorno de ansiedad generalizada y en el trastorno depresivo mayor (TDM) recurrente, en psiquiatría.

En la actualidad, a pesar de que existe consenso por parte de los especialistas sobre las indicaciones de la ECP en su aplicación y selección de pacientes, el mecanismo por el que la ECP produce su efecto terapéutico no es bien conocido. En años recientes se han realizado diversos estudios para investigar la seguridad, eficacia, efectividad y coste-efectividad de la ECP, con resultados positivos en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

## Objetivos

- Revisar las indicaciones terapéuticas de la ECP para los trastornos neurológicos y psiquiátricos, a partir de la evidencia científica actual.
- Valorar la efectividad, seguridad y coste-efectividad de la ECP para los trastornos neurológicos y psiquiátricos en las que se ha investigado su potencial terapéutico.

## Metodología

Se realizó una revisión sistemática (RS) de la evidencia científica sobre la eficacia, seguridad, efectividad y coste-efectividad de la ECP para el tratamiento de los trastornos neurológicos y psiquiátricos. Se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas: MEDLINE y PreMedline (1950-abril 2013), EMBASE (1980-abril 2013), PsycInfo (1887- abril 2013), CINAHL (1982- abril 2013), Cochrane Library (1982-abril 2013) y Centre for Reviews & Dissemination (1973- abril 2013). El análisis bibliográfico se complementó con consultas manuales.

Dos revisores llevaron a cabo todo el proceso de selección de los estudios y en caso de duda y/o desacuerdo entre ellos se acudió a un tercer revisor. Se seleccionaron RS con metanálisis (MA) y RS sin MA en aquellos casos en los que no estuviese disponible ningún MA previo para una patología o para una medida de resultado de interés, considerando además los ensayos controlados aleatorizados posteriores o no incluidos en dichas RS y MA. También se consideraron las evaluaciones económicas (EE) y estudios de costes en España (EC). La selección de los estudios se limitó a aquellos publicados en inglés y español. La calidad metodológica de los estudios se evaluó utilizando la escala de Oxman.

## Resultados

Un total de 1377 referencias fueron localizadas en las bases de datos electrónicas. Tras eliminar los duplicados, resultaron 1180 referencias, de las que se seleccionaron 114. Finalmente se incluyeron 34 referencias (31 estudios): 19 RS (11 con MA, 7 sin MA, 1 sobre EE-EC), 8 sobre ECAs no incluidos en dichas RS (5 estudios), 3 EE y 1 EC no incluidos en la RS sobre EE-EC, y 3 series de casos sobre temblor esencial. De las 19 RS, 7 están relacionadas con la enfermedad de Parkinson (6 sobre efectividad/seguridad y 1 sobre EE-EC). También

vinculadas a efectividad, se identificaron 6 RS sobre Disonía, 1 sobre Temblor Esencial, 1 sobre Temblor asociado a Esclerosis Múltiple, 1 sobre Tics asociados al Síndrome de Tourette, 2 sobre otros trastornos psiquiátricos y 1 sobre todas las condiciones en las que se ha utilizado la ECP. Tres de los ECAs identificados (5 referencias) trataron sobre Parkinson, 1 sobre distonía primaria, y 1 sobre epilepsia. En cuanto a las EE, se identificaron 1 para la enfermedad de Parkinson (además de las 5 incluidas en la RS), 1 para Disonía y 1 para Adicciones. El EC contempla la ECP como tratamiento para la enfermedad de Parkinson en España. La mayoría de los estudios excluidos fueron revisiones narrativas o revisiones sistemáticas que no incluían MA.

## Conclusiones

La ECP representa una alternativa para el tratamiento de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos que no responden adecuadamente a los tratamientos convencionales.

Se ha observado un mayor número de efectos adversos (EA) graves en el caso de la ECP frente a la medicación, si bien existe una considerable variabilidad entre los distintos estudios, lo cual incide en la necesidad de que esta intervención se realice por equipos expertos en la técnica quirúrgica. En cualquier caso, la mayoría de los EAs observados se han resuelto a los pocos meses, espontáneamente o mediante ajustes en la estimulación. También se ha apreciado un mayor número de muertes en los pacientes con ECP frente a la medicación por el riesgo asociado al procedimiento quirúrgico. En cuanto a los efectos neurocognitivos, el efecto más consistentemente observado se refiere al déficit en la fluencia verbal, y en menor medida sobre la memoria.

La mayor evidencia disponible sobre ECP corresponde a su aplicación en la enfermedad de Parkinson, demostrando su efectividad en la reducción de los signos motores hasta tres años post tratamiento, así como en la mejora de la calidad de vida.

La revisión de los estudios económicos establece que en términos de costes y coste-efectividad, la ECP parece la alternativa más conveniente para aquellos pacientes con enfermedad de Parkinson en estado avanzado.

Para la distonía primaria generalizada o segmental, los datos de MA de estudios no aleatorizados, así como los procedentes del único ECA localizado indican beneficios significativos de la ECP hasta cinco años. En el resto de trastornos no se ha encontrado evidencia procedente de ECAs, salvo uno que muestra la eficacia de la ECP en la

epilepsia de origen temporal. Un MA de series de casos sobre temblor esencial (433 pacientes) obtuvo resultados de efectividad similares a los comentados anteriormente. Los datos disponibles sobre el resto de trastornos analizados son muy escasos como para poder extraer conclusiones sólidas. En cualquier caso, los resultados obtenidos de las series de casos disponibles son prometedores y señalan la necesidad de realizar nuevos estudios, con muestras mayores y diseños controlados.

## Recomendaciones

Desde la perspectiva de la eficacia/efectividad y seguridad de la ECP para las distintas condiciones evaluadas, se establecen las siguientes recomendaciones:

- Se recomienda la ECP para el tratamiento de la EP en pacientes en fase avanzada, con síntomas no controlados por la medicación o con complicaciones por esta. En el estado actual de conocimientos sobre la evolución de los resultados a largo plazo, no es posible establecer la superioridad relativa de la ECP del NST frente a la del GPi o viceversa.

- Aunque existe evidencia de que los resultados positivos de la ECP del NST son extensibles a pacientes con síntomas tempranos de la enfermedad (con una edad alrededor de los 50 años), son necesarios estudios a más largo plazo que permitan comparar los resultados de esta intervención temprana frente a los alcanzados en los pacientes en fase avanzada.

- En el caso de la distonía primaria (generalizada o segmental), se recomienda la ECP del GPi en pacientes refractarios al tratamiento farmacológico.

- La evidencia disponible en el caso del temblor esencial permite la recomendación de la ECP del tálamo en pacientes refractarios al tratamiento farmacológico.

- La ECP del NAT es una opción a considerar en el tratamiento de la epilepsia con origen en las regiones temporales, en pacientes que no han respondido al tratamiento farmacológico.



- No existe evidencia suficiente para recomendar el uso de la ECP en la distonía secundaria, el temblor producido por la Esclerosis Múltiple, los síntomas del Síndrome de Tourette o los trastornos psiquiátricos.

- La cirugía de implante debe ser realizada por equipos expertos de forma que se minimice el riesgo de EAs. Es necesaria una exploración del historial psicológico del paciente y una monitorización rigurosa de la sintomatología depresiva tras la intervención.

- Teniendo en cuenta la incertidumbre existente sobre la evolución a largo plazo (más de cinco años) de las mejorías alcanzadas, la necesidad de realizar reprogramaciones del estimulador ante una posible pérdida de eficacia, y sobre todo la probabilidad de EAs graves que requieran hospitalización, es necesario realizar un balance de riesgos y beneficios en un marco de toma de decisiones informada y compartida con el paciente y sus familiares, en función de las características clínicas del paciente y de los objetivos terapéuticos deseados.



# Executive Summary

## Introduction

Deep Brain Stimulation (DBS) is a surgical procedure used to treat a variety of neurological and neuropsychiatric symptoms in patients who can not be adequately controlled with drugs. It works by sending electrical impulses to specific parts of brain, by blocking the abnormal nerve signals that cause the symptoms of various disorders.

DBS involves the stereotactic implantation of an electrode in a pre-selected brain target site. This electrode is connected to a neurostimulator which is implanted under the patient's skin (infraclavicular or intra-abdominal area). The stimulation parameters can be controlled from outside through a neurostimulator.

This technique has been successfully used to treat Parkinson's disease with the subthalamic nucleus, the internal globus pallidus, and the ventral thalamus being its main target sites. It has also proved useful in diseases such as essential tremor, dystonia, epilepsy, and Gilles de la Tourette's syndrome and it is being experimentally used in epilepsy or Alzheimer's disease. DBS has CE Mark approval for use in patients with essential tremor, dystonia, epilepsy, and obsessive compulsive disorders. In the area of psychiatric disorders, its utility is being studied for generalized anxiety disorder and recurrent major depressive disorder.

Although the mechanism for the DBS therapeutic effects is not well known, at present there is consensus among experts on DBS indications for application and selection of patients. In recent years, several studies assessing DBS safety, efficacy, effectiveness and cost-effectiveness have been conducted and positive results for the treatment of neurological and neuropsychiatric disorders have been obtained..

## Objectives

- To review current scientific evidence to determine the therapeutic indications of DBS for neurological and neuropsychiatric disorders.
- To assess the effectiveness, safety and cost-effectiveness of DBS for neurological and neuropsychiatric disorders in which therapeutic potential has been investigated.

## Method

A systematic review (SR) of the scientific evidence on the efficacy, safety, effectiveness, and cost-effectiveness of DBS for the treatment of neurological and neuropsychiatric disorders was conducted. The following electronic databases were consulted: MEDLINE and PreMedline (1950-April 2013), EMBASE (1980- April 2013), PsycINFO (1887- April 2013), CINAHL (1982- April 2013), Cochrane Library (1982- April 2013), Centre for Reviews & Dissemination (1973- April 2013). This search strategy was complemented by manual bibliographic.

Two reviewers performed the entire selection process of studies and in case of doubt or disagreement between them a third reviewer was consulted. We selected SR with meta-analysis (MA) and SR without MA in those cases where not prior MA was available in relation to a disease or an outcome of interest, considering also the subsequent randomized controlled trials not included in these SR and MA. We also considered economic evaluations (EE) and cost studies in Spain (CS). The study selection was limited to those published in English and Spanish. The methodological quality of included studies was assessed using the Oxman scale.

## Results

A total of 1377 references were found in the electronic databases. After removing duplicates, 1180 references were obtained, of which 114 were selected. We finally included 34 references (31 studies): 19 SR (11 with MA, 7 without MA, 1 about EE-CS), 8 about RCTs not included in the RS (5 studies), 3 EE and 1 CS not included in the RS about EE-CS, and 3 case series about essential tremor. Of 19 SR, 7 are associated with Parkinson's disease (6 about effectiveness, and 1 about EE-CS). Also related to effectiveness, we identified 6 SR on Dystonia, 1 on Essential Tremor, 1 on Tremor associated with Multiple Sclerosis, 1 on Tics associated with Tourette Syndrome, 2 on other psychiatric disorders, and 1 about all conditions in which DBS has been used. Three out of the RCTs identified (5 references) were about Parkinson's disease, 1 for dystonia and 1 for epilepsy. Regarding EE, 1 studies were identified for Parkinson (apart from the five ones included in the RS), 1 for Dystonia, and 1 for Addictions. The CS considers the DBS as a treatment for Parkinson's disease in Spain. Most excluded studies were narrative reviews, or SR that did not include MA.

## Conclusions

DBS represents an alternative for the treatment of different neurological and neuropsychiatric disorders that do not respond to conventional treatments adequately.

There has been an increased number of severe adverse events (AE) in the case of DBS vs. medication, although there is considerable variability between studies, which suggests that this intervention should be conducted only by expert teams in the surgical technique. Most AEs observed were resolved spontaneously within a few months or after adjustments in the stimulation. Also, it has been observed an increased number of deaths in patients with ECP versus medication related to the risk associated with the surgical procedure. About neurocognitive effects, the most consistent effect was observed in verbal fluency, and in a lesser extent, on memory.

The strongest evidence corresponds to its application in Parkinson's Disease (PD), demonstrating its effectiveness in the reduction of motor signs until three years, and improved quality of life.

The review of economic studies established that in terms of cost and cost-effectiveness, the DBS seems the most convenient alternative for patients with advanced PD.

In primary dystonia (generalized or segmental), data from MA of nonrandomized studies, as well as the only found RCT show significant benefits of DBS up to five years. In other disorders there is no evidence from any RCT, except one that shows the efficacy of DBS in the treatment of temporal epilepsy. A MA of case series about essential tremor (433 patients) achieved effective results similar to those discussed above. The available data of studies in other conditions examined are very few to draw firm conclusions. In any case, the results of the available case series are promising and indicate the need for further studies with larger samples and controlled clinical trials.

## Recommendations

From the perspective of efficacy / effectiveness and safety of DBS for the different conditions evaluated, the following recommendations are established:

- DBS is recommended for the treatment of AD in patients at an advanced stage, with symptoms not controlled by medication or complications from this. In the current state of knowledge on the

evolution of long-term results, it is not possible to establish the relative superiority of STN DBS versus the GPi or vice versa.

- Although there is evidence that the positive results of STN DBS are extensible to patients with early symptoms of the disease (aged around 50 years), longer-term studies are necessary that compare the results of this early intervention compared to those achieved in patients at an advanced stage.

- In the case of primary dystonia (generalized or segmental), GPi DBS is recommended in patients refractory to medical therapy.

The available evidence in the case of essential tremor allows the recommendation of thalamic DBS in patients refractory to medical therapy.

- The DBS of the TAN is an option to consider in the treatment of epilepsy arising from the temporal regions in patients who have not responded to drug therapy.

- There is insufficient evidence to recommend the use of DBS in secondary dystonia, tremor caused by multiple sclerosis, symptoms of Tourette syndrome or psychiatric disorders.

- Implant surgery should be performed by expert teams so as to minimize the risk of AEs. Exploration of the psychological history of patients and a close monitoring of depressive symptoms after surgery is needed.

- Taking into account the uncertainty about the long-term (over five years) of the improvements achieved, the need for reprogramming the stimulator to a possible loss of efficiency, and especially the likelihood of serious AEs requiring hospitalization, it is necessary to perform a risk-benefit balance in a context of informed and shared decision making with the patients and their family, depending on the clinical characteristics of the patient and the desired therapeutic goals.

# I. Introducción

La Estimulación Cerebral Profunda (ECP) es un procedimiento quirúrgico empleado para tratar una variedad de síntomas neurológicos y neuropsiquiátricos en pacientes cuyos síntomas no pueden ser controlados adecuadamente con medicamentos. Su acción consiste en enviar estímulos eléctricos a áreas específicas del cerebro, bloqueando las señales nerviosas anormales que causan los síntomas de distintas patologías.

La ECP consiste en colocar mediante cirugía estereotáxica, un electrodo delgado de metal en una localización u objetivo cerebral previamente seleccionado. Este electrodo se conecta a un generador de impulsos eléctricos (neuroestimulador) que se implanta debajo de la piel del paciente; habitualmente en la zona infraclavicular o bajo la grasa abdominal. Los parámetros de estimulación (frecuencia, voltaje y amplitud de pulso) se pueden controlar desde el exterior a través de un programador, pudiendo los pacientes modificar dichos parámetros según los límites prefijados por el equipo médico, o activar y desactivar por las noches el dispositivo para prevenir la habituación y aumentar la duración de las baterías [1].

A pesar de que el nombre de la tecnología incluye el término de estimulación, el efecto que persigue la ECP es la inhibición o modulación sobre las células diana [2]. Por tanto, la técnica consiste en estimular mediante impulsos eléctricos los circuitos neuronales alterados, logrando un efecto inhibitorio. La estimulación aplicada no es destructiva, sino que es reversible y puede ser ajustada en forma remota y programada en tiempo-espacio, lo que le confiere grandes ventajas sobre otros procedimientos quirúrgicos como, por ejemplo, las ablaciones.

La eficacia de la ECP depende directamente de lo delimitada que esté la zona cerebral o el circuito de la enfermedad que queremos tratar, por lo que es fundamental el papel de los estudios previos de neuroimagen funcional, para planificar la intervención.

Esta técnica se ha utilizado con éxito para tratar enfermedades neurológicas crónicas neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson, siendo sus dianas principales el núcleo subtalámico (NST), el globo pálido interno (GPi) y la parte ventral del tálamo. También ha demostrado su utilidad en enfermedades como el temblor esencial, la distonía, la epilepsia y el síndrome de Gilles de la Tourette. La ECP está

siendo utilizada experimentalmente en indicaciones como la enfermedad de Alzheimer, en el ámbito de la neurología, y en el trastorno de ansiedad generalizada y en el trastorno depresivo mayor recurrente, en psiquiatría [3,4].

La ECP dispone de la aprobación de marcado CE (Comisión Europea) para su uso en pacientes con temblor esencial desde 1993, temblor parkinsoniano desde 1995, síntomas motores de enfermedad de Parkinson avanzada desde 1998, distonía primaria desde 2003, Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) desde 2009 y epilepsia desde 2010.

La utilización de la ECP fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (Food and Drug Administration- FDA) en 1997 para el tratamiento del temblor esencial; en 2002 para la enfermedad de Parkinson; en 2003 para la distonía; y desde febrero de 2009 ha sido incluida para el tratamiento del TOC.

La ECP no está indicada en una enfermedad en general, sino en unas subpoblaciones muy específicas dentro de cada enfermedad. Aunque los criterios de inclusión y exclusión pueden ser específicos de cada patología, se pueden mencionar características generales de estas subpoblaciones susceptibles de ECP, que suelen estar caracterizadas por refractariedad, gravedad y mal pronóstico de la enfermedad. En el caso de los trastornos mentales, y particularmente el TOC, son pacientes crónicos, graves y refractarios a otros tratamientos. Estas características de la subpoblación en la que potencialmente sea aplicable la técnica es importante para contextualizar la utilización de una técnica invasiva como la ECP y se entiende la dificultad de realizar y encontrar estudios con muestras amplias y diseños aleatorizados y controlados.

En la actualidad, a pesar de que existe consenso general por parte de los especialistas respecto a las indicaciones de la ECP (tanto en su aplicación para determinadas patologías como en la selección de pacientes), el mecanismo por el que la ECP produce su efecto terapéutico no es bien conocido, barajándose que éste pueda deberse a la interrelación entre la estructura subcortical estimulada, la entidad nosológica tratada, los parámetros de estimulación utilizados y la citoarquitectura de la estructura cerebral estimulada.

Existen indicios que sugieren que la estimulación a alta frecuencia (>130 Hz) de estructuras ricas en cuerpos celulares (como ganglios o núcleos cerebrales) produce una respuesta de inhibición, mientras que la estimulación de estructuras en las que predominan los haces nerviosos produce su excitación. En cuanto a las hipótesis sobre el



funcionamiento de la ECP, la primera de ellas supone que el efecto de la ECP no se debe a la inhibición de un patrón anormal, sino a la resincronización de un patrón funcional anómalo [4]. Otra teoría es que la ECP altera la función de los circuitos y de los patrones de descarga de la estructura estimulada, mediante el denominado “efecto jamming”, reclutando a todas las neuronas para que descarguen de forma continua, lo cual se traduce en una ausencia de transmisión de señal [3].

Aunque en los últimos años se han realizado diversos estudios para investigar la seguridad, efectividad y coste-efectividad de la ECP, con resultados positivos en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, así como para otros trastornos del movimiento y psiquiátricos, aún existe incertidumbre en cuanto a cuáles son los parámetros de estimulación más efectivos para producir una respuesta favorable. La persistencia de estas incertidumbres, la importancia de incorporar las preferencias de los pacientes y familiares en el proceso de toma de decisiones [5,6] y la reciente incorporación de información científica sobre aspectos relevantes asociados a la ECP explica la necesidad de este informe de síntesis.

En los últimos años se aprecia un gran interés por las neurociencias y las neurotécnicas, siendo la estimulación eléctrica cerebral una de las alternativas dentro de este grupo de tecnologías. Con el reciente anuncio del proyecto BRAIN en USA, estamos seguros que esta línea de investigación será emergente, y contribuirá a dar respuesta a algunos de los temas aquí planteados.

## **I.1. Descripción de la tecnología**

La ECP usa un dispositivo implantado quirúrgicamente en una zona objetivo del cerebro que opera en base a tres componentes principales: el electrodo, la extensión y el neuroestimulador.

- El electrodo está compuesto por un cable delgado y aislado que se inserta a través de una pequeña abertura en el cráneo y se implanta en el cerebro. La punta del electrodo se posiciona dentro del área objetivo del cerebro.
- La extensión es un cable aislado que se pasa bajo la piel de la cabeza, el cuello y el hombro, y que conecta el electrodo al neuroestimulador.
- El neuroestimulador o batería – similar a un marcapasos cardíaco y aproximadamente del tamaño de un cronómetro – generalmente se implanta de forma subcutánea, a nivel infraclavicular o en la región abdominal.

Antes de iniciar el procedimiento quirúrgico se requiere una planificación detallada de la intervención para identificar y localizar la zona objetivo en la que insertar el electrodo de estimulación. Para ello se utilizan imágenes obtenidas por resonancia magnética o tomografía computarizada. Estas zonas suelen localizarse habitualmente en las áreas del tálamo (ventral intermedio), el NST, el GPi y núcleo accumbens.

Durante el procedimiento de inserción del electrodo, el paciente está despierto (según el tipo de patología), aunque ligeramente sedado, con la finalidad de que pueda ayudar a determinar si los síntomas están siendo controlados mediante la realización de distintos ejercicios (abrir y cerrar los ojos, mover las manos...). En cambio, el neuroestimulador que suministra los impulsos eléctricos se implanta y se conecta bajo anestesia general.

Una vez que el sistema está colocado, se envían impulsos eléctricos desde el neuroestimulador al electrodo ubicado dentro del cerebro, con la finalidad de que estos impulsos interfieran y bloqueen las señales eléctricas que causan los síntomas de la enfermedad que se pretende tratar. La estimulación puede ser unilateral o bilateral, monopolar o bipolar, continua o cíclica (pudiendo ser programada en ciclos de activación/desactivación durante intervalos prefijados), con un voltaje que oscile entre los 0 y 10,5 V, una frecuencia entre 2 y 185 Hz y una anchura de pulso de 60 a 450  $\mu$ s. La configuración monopolar se refiere a cuando en la estructura estimulada –donde están colocados los contactos- sólo hay uno que es polaridad negativa, mientras que el polo positivo lo constituye el propio neuroestimulador subcutáneo; la configuración bipolar es cuando los contactos en la estructura cerebral son uno positivo y otro negativo. Y, aunque rara vez utilizado, también es posible la configuración multipolar: cuando son más de dos los contactos activados negativos y positivos en la estructura cerebral.

La implantación del marcapasos cerebral puede requerir de 2,5 a 3 horas de intervención, seguida de 24-48 horas de observación del paciente y numerosas pruebas para fijar los parámetros de los impulsos eléctricos que mejor respuesta clínica producen en la persona. Aunque esto puede ser cuestión de varios días, los ajustes en ocasiones pueden llegar a prolongarse algunos meses.

Aunque actualmente existen otras marcas en el mercado como St. Jude o Boston Scientific, el sistema de uso más común para la ECP pertenece a la empresa Medtronic, cuyo electrodo posee 4 contactos de platino-iridio separados entre sí, y puede configurarse como monopolar o bipolar. Los parámetros de amplitud, anchura de pulso y frecuencia de

estimulación pueden ajustarse a criterio del profesional por medio de un programador externo.

Las baterías de la mayoría de los neuroestimuladores no son recargables, por lo que los pacientes a los que se les ha instalado deben comprobar diariamente el estado, para proceder a su carga de una forma diaria o semanal. Dependiendo del nivel de carga del que se parta, esta acción podrá suponer de 4 a 12 horas, si el neuroestimulador se encuentra totalmente descargado. A pesar de que la batería puede ser cargada, Activa RC® está diseñada para durar 9 años.

El resto de baterías también tienen una vida limitada, por lo que el estimulador deberá ser reemplazado periódicamente mediante cirugía menor ambulatoria, con anestesia local. La duración de estas baterías dependerá de la programación establecida y de la cantidad de tiempo que se utilice el neuroestimulador; aunque se dispone de estimadores de vida de la batería, como el de la Universidad de Florida y el Medtronic Helpline [7,8]. El tipo de patología que está siendo abordada también influirá en el tiempo transcurrido hasta el reemplazo. Así, por ejemplo, para la enfermedad de Parkinson y los temblores esenciales, muchos clínicos estiman la duración de la batería en 3-5 años [9,10], o en 1 a 3 años para distonía [11], tomando como referencia un uso medio de 16 horas diarias.



## II. Objetivos

- Revisar las indicaciones terapéuticas de la ECP para los trastornos neurológicos y psiquiátricos (enfermedad de parkinson, distonía, temblor esencial, trastorno obsesivo compulsivo...), a partir de la evidencia científica actual.
- Valorar la efectividad, seguridad y coste-efectividad de la ECP para los trastornos neurológicos y psiquiátricos en las que se ha investigado su potencial terapéutico.



# III. Métodos

Se realizó una revisión sistemática (RS) de la evidencia científica sobre la eficacia, seguridad, efectividad y coste-efectividad de la ECP para el tratamiento de los trastornos neurológicos y psiquiátricos, hasta abril de 2013.

Para ello se desarrolló un protocolo detallado que describe las siguientes etapas del proceso: 1) definición de los objetivos de la RS, 2) descripción de los criterios de selección de los estudios de la revisión, 3) fuentes de información y estrategia de búsqueda de los estudios, 4) evaluación de la calidad y riesgo de sesgo de los estudios, 5) extracción, análisis y síntesis de datos.

## III.1. Criterios de selección de los estudios de la revisión

Dada la amplitud de los objetivos de este informe en cuanto al número de posibles enfermedades implicadas, y dado el gran número de estudios primarios disponibles, la revisión se dirigió principalmente a la identificación de RS con metanálisis (MA) sobre la eficacia/efectividad, seguridad, y coste-efectividad de la ECP y RS sin MA en aquellos casos en los que no estuviese disponible ningún MA previo para una patología en concreto o para una medida de resultado de interés, considerando además los ensayos controlados aleatorizados posteriores o no incluidos en dichas RS y MA. También se consideraron las evaluaciones económicas (EE) y estudios de costes en España (EC).

Los estudios fueron seleccionados siguiendo los criterios de selección que se describen en la Tabla 1:

<b>Tabla 1. Criterios de selección de los estudios</b>		
<b>Criterio</b>	<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
Diseño de estudio	RS con y sin MA  Ensayos controlados aleatorizados posteriores o no incluidos en las RS y MA incluidos	RS sin MA (cuando estuviesen disponibles otras RS con MA )  Estudios no controlados y no aleatorizados posteriores a las RS y MA incluidos

**Tabla 1. Criterios de selección de los estudios**

<b>Criterio</b>	<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
	Evaluaciones económicas (coste-efectividad / coste-utilidad)	Estudios de análisis coste-minimización, análisis coste-consecuencia y evaluaciones económicas incompletas, salvo estudios de costes realizados en España.
Características de la población	Personas con trastornos neurológicos y psiquiátricos (enfermedad de parkinson, distonía, temblor esencial, trastorno obsesivo compulsivo, depresión resistente al tratamiento...)	
Intervención	Estimulación Cerebral Profunda	
Comparador	Tratamiento médico, estimulación de otras áreas cerebrales, dispositivo estimulador implantado sin estimulación, cirugía ablativa	
Medidas de resultado	<p>Eficacia y efectividad: respuesta al tratamiento (mejoría significativa de los participantes, según el criterio establecido por los investigadores del estudio); nivel de gravedad; recaídas; tiempo hasta el comienzo de la reducción de los síntomas o de la respuesta al tratamiento; calidad de vida relacionada con la salud; funcionamiento social; satisfacción del paciente con el tratamiento; muerte: suicidio y causas naturales.</p> <p>Seguridad: Efectos adversos (número de efectos adversos o de participantes que experimentaron al menos un efecto adverso, número de efectos adversos según el tipo).</p> <p>Coste-efectividad: ratio coste-efectividad incremental, ratio coste-utilidad incremental.</p>	
Idioma	Inglés, español	Otros idiomas



## III.2. Estrategia de búsqueda, selección y revisión de los estudios

En la Tabla 2 se describen las bases de datos electrónicas que fueron consultadas hasta abril de 2013 y en el Anexo 1 se hace explícita la estrategia de búsqueda para identificar las revisiones sistemáticas y metanálisis.

<b>Tabla 2. Base de datos electrónicas consultadas</b>	
<b>Bases de datos</b>	<b>Período de búsqueda</b>
MEDLINE y PreMedline (OvidSP)	1950 – abril 2013
EMBASE (Elsevier)	1980 - abril 2013
PsycInfo (Ebsco Host)	1887 - abril 2013
CINAHL (Ebsco Host)	1982 - abril 2013
Cochrane Library	1982 - abril 2013
Centre for Reviews & Dissemination (CRD)	1973 - abril 2013

El proceso de selección de los estudios se realizó por dos revisores de forma independiente y en caso de duda y/o desacuerdos entre ellos se acudió a un tercer revisor, que comprobó los criterios del protocolo e intentó llegar a un consenso con los otros dos revisores.

La selección de los estudios se realizó a partir de los abstracts recuperados en las bases de datos según los criterios de selección antes citados y previa valoración de la relevancia para esta RS.

A continuación, se recuperaron las publicaciones completas (incluyendo todas aquellas en las que su elegibilidad no se podía determinar por el abstract) y se volvió a comprobar la concordancia con los criterios de la revisión.

Una vez seleccionados los artículos, se extrajeron posibles referencias de interés. El análisis bibliográfico se complementó con la consulta manual de referencias extraídas de los metanálisis incluidos, siempre que éstas cumplieren los criterios de selección establecidos.

Para la identificación de evaluaciones económicas y estudios de costes en España se realizaron varias búsquedas estructuradas en

diferentes recursos documentales. Los términos de búsqueda empleados estaban relacionados con el término “Deep Brain Stimulation”. Se utilizó un filtro metodológico para identificar evaluaciones económicas, que ha sido diseñado y validado por el SIGN. Se restringió la búsqueda por idiomas, limitándose a estudios en inglés y español. Las búsquedas fueron ejecutadas en las siguientes bases de datos electrónicas: Medline y PreMedline a través de la plataforma OvidSP, Embase a través de Elsevier y DARE, NHS EED y HTA a través de la Web del CRD (Anexo 2). Las búsquedas estructuradas se complementaron con varias búsquedas manuales en las referencias de los documentos seleccionados. El proceso se amplió a otros motores de búsqueda no específicos de ciencias de la salud, como Google®, con el objetivo de localizar literatura gris que pudiera ser relevante. Finalmente, se consultó con expertos y con la industria (Medtronic Ibérica, S.A.) para identificar otras posibles publicaciones de interés. Las referencias bibliográficas fueron gestionadas a través del programa Reference Manager 10.

### **III.3. Evaluación crítica de la calidad de los estudios**

Los artículos y otros productos obtenidos en la búsqueda de la literatura científica fueron valorados críticamente por dos revisores de forma independiente. La calidad de las RS y MA se evaluó mediante la Escala de Oxman (Anexo 3) [12], cuyas puntuaciones oscilan entre 0 y 10 puntos. La escala de Oxman evalúa cinco categorías, que se puntúan con 0 (no se cumple el criterio o no se informan los datos necesarios para valorarlo), 1 (se cumple parcialmente) o 2 puntos (se cumple adecuadamente): i) definición del tema de estudio de la revisión (pregunta de investigación claramente formulada en términos de población de estudio, intervención realizada y resultados considerados), ii) selección de los artículos de la revisión (estudios con un diseño adecuado para responder a la pregunta de investigación), iii) importancia y relevancia de los artículos incluidos en la revisión (exhaustividad de la búsqueda bibliográfica), iv) valoración de la calidad de los estudios incluidos en la revisión y v) combinación de los resultados de los estudios incluidos en la revisión (conveniencia y adecuación de la combinación cuantitativa de resultados).

La calidad metodológica de las evaluaciones económicas fue valorada siguiendo los criterios de Drummond et al. [13] (Anexo 4).

### **III.4. Extracción, análisis y síntesis de datos**

Una vez identificados los estudios a incluir en la revisión, se realizó la extracción de los datos en una hoja/ficha para cada estudio y se clasificó la información en tablas de evidencia. Los resultados se describen priorizando aquellas RS que realizan una síntesis cuantitativa de resultados (MA), seguidas de las RS sin MA y a continuación se comentan los ensayos controlados aleatorizados que son posteriores o no han sido incluidos en las RS y MA previas que han sido incluidas en esta revisión, analizando las potenciales discrepancias entre los estudios. Posteriormente se analizaron y sintetizaron los resultados de las evaluaciones económicas y estudios de costes en España.



## IV. Resultados

Un total de 1377 referencias fueron localizadas en las bases de datos electrónicas (en la Tabla 3 se describen los resultados obtenidos en cada una de las bases de datos electrónicas consultadas). Tras eliminar los duplicados de las citas resultaron 1180 referencias, de las que se seleccionaron 114 abstracts y se descartaron 1066 referencias. Finalmente se incluyeron un total de 34 referencias que informaron sobre 31 estudios: 19 RS (18 sobre eficacia/efectividad y/o seguridad y 1 de EE y EC); 5 ECAs no incluidos en dichas RS (además de 3 referencias con resultados de seguimiento de dos de esos ECAs, lo que supone un total de 8 referencias); 3 EE y 1 EC no incluidos en la RS mencionada sobre estudios económicos; y 3 series de casos sobre temblor esencial que fueron incluidas debido a que la RS obtenida sobre dicho trastorno se publicó hace tres años (incluyendo sólo series de casos), y no se localizaron ECAs posteriores<sup>1</sup>. Una de las RS, relacionada con distonía, fue publicada fuera del periodo de búsqueda establecido, pero en el el proceso de revisión externa se decidió su inclusión.

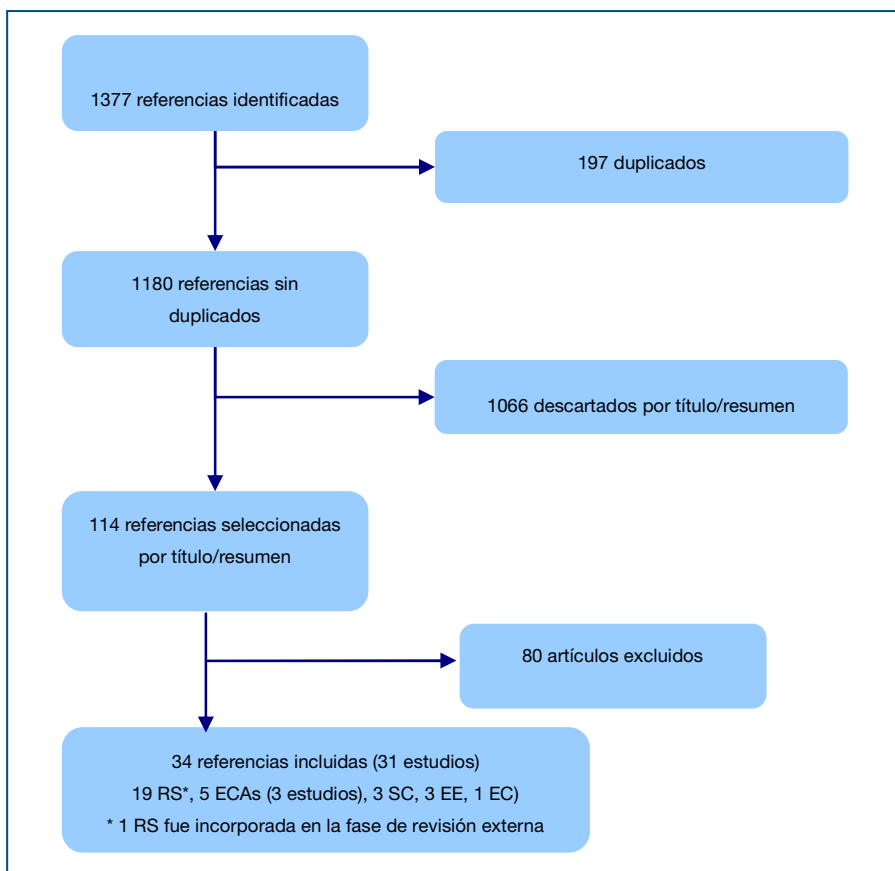
**Tabla 3. Resultados en las bases de datos consultadas**

<b>Bases de datos</b>	<b>Nº de resultados obtenidos</b>
MEDLINE y PreMedline (OvidSP)	153
EMBASE (OvidSP)	442
PsycInfo (Ebsco Host)	102
CINAHL (Ebsco Host)	234
Cochrane Library	386
Centre for Reviews & Dissemination (CRD)	60
<b>Total de referencias con duplicados</b>	<b>1377</b>
<b>Total de referencias sin duplicados</b>	<b>1180</b>

<sup>1</sup> Las razones para la exclusión de los artículos pueden solicitarse a los autores.

En la Figura 1 se muestra el proceso de selección de referencias identificadas en las bases de datos electrónicas consultadas.

**Figura 1. Proceso de selección de estudios**



## IV.1. Calidad metodológica

Para evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas y metanálisis incluidos en esta revisión, se utilizó la escala de calidad de Oxman [12]. En las Tablas 4 a 10 se puede encontrar la descripción de las puntuaciones de calidad y validez para las revisiones sistemáticas y metanálisis incluidos según patología.

En el caso de la enfermedad de Parkinson (Tabla 4), las puntuaciones globales obtenidas fueron: 7 para 2 de las revisiones

[14,15], 6 para 4 de ellas [16–19], y por último, 1 con una puntuación de 5 [20]. Todas las revisiones lograron la máxima puntuación en el apartado “Tema claramente definido”, por lo que los comentarios se centrarán en el resto de criterios.

**Tabla 4. Calidad de las RS y MA (Escala de Oxman et al., 1994)\_Enfermedad de Parkinson**

Estudio	Puntuación (/10)	Tema (/2)	Selección (/2)	Importancia y relevancia (/2)	Calidad (/2)	Combinación de resultados (/2)
Andrade 2009 (México)	5	2	1	1	0	1
Kleiner-Fisman 2006 (Alemania)	7	2	1	2	0	2
Parsons 2006 (EE.UU.)	7	2	1	2	0	2
Puig-Junoy 2009 (España)*	6	2	2	1	0	1
Sharma 2012 (RU)	6	2	2	1	1	0
St George 2010 (EE.UU.)	6	2	1	1	0	2
Temel 2008 (Países Bajos)	6	2	1	1	0	2

\*Revisión sistemática de Evaluaciones Económicas y Estudios de Costes

En el apartado “Tipo de artículos adecuados”, salvo Puig-Junoy et al. (2009) [16] y Sharma et al. (2012) [17], que alcanzaron una puntuación máxima, el resto fue calificado con una puntuación intermedia.

En el apartado “Importancia y relevancia de los estudios incluidos”, todas las revisiones obtuvieron un 1, excepto Kleiner-Fisman et al. (2006) [14] y Parsons et al. (2006) [15], que fueron calificadas con la máxima puntuación.

En lo que respecta a la calidad de los artículos seleccionados, todas las revisiones obtenidas fueron puntuadas con un 0, a excepción de Sharma et al. (2012) [17], que obtuvo un 1.

La combinación de resultados fue, en general, bien valorada, excepto para Andrade et al. (2009) [20] y Puig-Junoy et al. (2009) [16], que se puntuaron con 1.

En el caso de la distonía (Tabla 5), de las 6 revisiones incluidas ninguna alcanzó, globalmente, la puntuación máxima. Las puntuaciones alcanzadas fueron relativamente bajas: 2 fueron calificadas con 6 puntos [21,22], 2 con 5 puntos [23,24] y 2 con 4 puntos [25,26].

Todas las revisiones lograron la máxima puntuación en el apartado “Tema claramente definido”, mientras que en el apartado “Tipo de artículos adecuados”, sólo una puntuó con la máxima calificación [24], y las otras 5 fueron puntuadas con 1 punto [21–23,25,26].

Respecto al apartado “Importancia y relevancia de los estudios incluidos”, las 6 revisiones obtuvieron una calificación intermedia.

Ninguna de las revisiones valoró suficientemente la calidad de los estudios incluidos, obteniendo todas ellas una puntuación de 0 en el apartado “Calidad de los estudios incluidos”.

De las tres revisiones en que los resultados fueron combinados, Andrews et al. (2010) [21] y Koy et al. (2013) [22] alcanzaron la máxima puntuación.

<b>Tabla 5. Calidad de las RS y MA (Escala de Oxman et al., 1994)_Distonía</b>						
<b>Estudio</b>	<b>Puntuación (/10)</b>	<b>Tema (/2)</b>	<b>Selección (/2)</b>	<b>Importancia y relevancia (/2)</b>	<b>Calidad (/2)</b>	<b>Combinación de resultados (/2)</b>
Andrews 2010 (RU)	6	2	1	1	0	2
Holloway 2006 (EE.UU.)	5	2	1	1	0	1
Koy 2013 (Alemania)	6	2	1	1	0	2
Mentzel 2012 (Países Bajos)	4	2	1	1	0	0
Rughani 2013 (Canadá)	5	2	2	1	0	0
Vidailhet 2013 (Francia)	4	2	1	1	0	0



La única revisión referida al temblor esencial que fue incluida (Tabla 6) obtuvo una calificación global de 7 [27]. Por apartados: “Tema claramente definido”, “Tipo de artículos adecuados” y “Calidad de los estudios incluidos” se puntuaron con un 2; mientras que “Importancia y relevancia de los estudios incluidos” se calificó con un 1.

No se realizó la combinación cuantitativa de los resultados de los estudios incluidos en la mencionada revisión, por lo que no cabe comentario alguno al respecto.

<b>Tabla 6. Calidad de la RS (Escala de Oxman et al., 1994)_Temblor esencial</b>						
Estudio	Puntuación (/10)	Tema (/2)	Selección (/2)	Importancia y relevancia (/2)	Calidad (/2)	Combinación de resultados (/2)
Flora 2010 (Australia)	7	2	2	1	2	0

En cuanto al temblor asociado a la Esclerosis Múltiple (Tabla 7), la única revisión incluida [28] alcanzó una puntuación de 5 puntos en la escala de Oxman. El tema de la revisión fue valorado como claramente definido, y del mismo modo se consideró que la selección de artículos había sido la adecuada, no así la calidad metodológica ni el riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

Respecto a así se había incluido aquellos estudios de mayor importancia o relevancia, no se tuvieron datos suficientes para obtener una conclusión, por lo que se puntuó este aspecto con 1. No se realizó la combinación cuantitativa de los resultados de los estudios incluidos, por lo que no cabe comentario alguno al respecto.

<b>Tabla 7. Calidad de la RS (Escala de Oxman et al., 1994)_Temblor asociado a la Esclerosis Múltiple</b>						
Estudio	Puntuación (/10)	Tema (/2)	Selección (/2)	Importancia y relevancia (/2)	Calidad (/2)	Combinación de resultados (/2)
Jeyalan 2012 (RU)	5	2	2	1	0	0

En cuanto a los Tics Nerviosos asociados al Síndrome de Tourette (Tabla 8), la única revisión incluida [28] alcanzó una puntuación de 7 puntos en la escala de Oxman. El tema fue valorado como claramente definido, la selección de los artículos fue adecuada y se consideraron los estudios de mayor importancia y relevancia.

La evaluación de la calidad metodológica de los estudios fue considerada el aspecto más débil, con puntuaciones intermedias. No se realizó la combinación cuantitativa de los resultados de los estudios incluidos, por lo que no cabe comentario alguno al respecto.

**Tabla 8. Calidad de la RS (Escala de Oxman et al., 1994)\_Tics asociados al Síndrome de Tourette**

Estudio	Puntuación (/10)	Tema (/2)	Selección (/2)	Importancia y relevancia (/2)	Calidad (/2)	Combinación de resultados (/2)
Pansaon 2012 (RU)	7	2	2	2	1	0

En cuanto a los trastornos psiquiátricos (Tabla 9), las dos revisiones sistemáticas incluidas obtuvieron una puntuación de 6 [29] y 8 puntos [30] a nivel global. Las revisiones definieron claramente el tema tratado, seleccionaron adecuadamente los artículos a incluir y consideraron los estudios de mayor importancia y relevancia para el trastorno tratado en cada revisión.

Respecto a si se valoró adecuadamente la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los artículos, sólo Lakhan et al. 2010 [30] obtuvo la puntuación máxima. Ninguna de las dos revisiones combinó cuantitativamente los resultados de los estudios incluidos.

**Tabla 9. Calidad de las RS (Escala de Oxman et al., 1994)\_Trastornos psiquiátricos**

Estudio	Puntuación (/10)	Tema (/2)	Selección (/2)	Importancia y relevancia (/2)	Calidad (/2)	Combinación de resultados (/2)
Bergfeld 2013 (Países Bajos)	6	2	2	2	0	0
Lakhan 2010 (EE.UU.)	8	2	2	2	2	0

En la Tabla 10 se muestran las puntuaciones sobre la calidad metodológica de una revisión que evaluó los eventos psiquiátricos y psiquiátricos adversos asociados al uso de la ECP para diferentes trastornos del movimiento [31]. La revisión obtuvo una puntuación general de 5 puntos. El tema de la revisión se consideró claramente definido, alcanzando una puntuación máxima en dicho apartado. Sin embargo, no se valoró con rigor la calidad de los artículos incluidos en la

revisión. Por último, en lo referente a la adecuación de dichos artículos al tema planteado, la selección de los estudios más importantes y relevantes y la combinación cuantitativa de los resultados de los mismos, se calificó con una puntuación intermedia.

**Tabla 10. Calidad de la RS y MA (Escala de Oxman et al., 1994)\_para todas las condiciones**

Estudio	Puntuación (/10)	Tema (/2)	Selección (/2)	Importancia y relevancia (/2)	Calidad (/2)	Combinación de resultados (/2)
Appleby 2007 (EE.UU.)	5	2	1	1	0	1

En las Tablas 11 a 13 se expone la valoración de la calidad de las evaluaciones económicas incluidas en esta revisión para la enfermedad de Parkinson, la Distonía y las Adicciones (heroína).

En general, la calidad metodológica de las evaluaciones económicas recientes sobre la enfermedad de Parkinson es mejor que la calidad de aquellos estudios más antiguos (Tabla 11). Una limitación común a todos los estudios es la falta de descripción del comparador.

**Tabla 11. Calidad de las evaluaciones económicas incluidas (Criterios de Drummond et al., 2001)\_Enfermedad de Parkinson**

Dimensiones	Dams 2013	Meissner 2005	NICE 2006	Spottke 2002	Tomaszewski 2001	Valdeoriola 2007
1) ¿Hubo una pregunta bien definida que pudiera responderse?	P	N	P	P	P	P
2) ¿Se aportó una descripción global de las alternativas que competían entre sí?	N	P	N	P	P	P
3) ¿Se estableció la efectividad de los programas o servicios?	S	S	S	S	S	S
4) ¿Se identificaron todos los costes y consecuencias relevantes de cada alternativa?	S	P	P	P	S	S
5) ¿Se midieron con exactitud los costes y consecuencias en unidades físicas adecuadas?	S	P	S	S	S	S
6) ¿Se valoraron de forma creíble los costes y consecuencias?	S	P	P	P	S	S
7) ¿Se ajustaron los costes y consecuencias según la distribución temporal?	S	S	S	NA	S	NA
8) ¿Se efectuó un análisis incremental de los costes y consecuencias de las alternativas?	S	S	S	S	S	S
9) ¿Se tomó en cuenta la incertidumbre en las estimaciones de costes y consecuencias?	S	N	S	N	S	S
10) ¿Incluyó la presentación y discusión de los resultados del estudio todos los temas de interés para los usuarios?	S	P	S	P	S	S

S: Sí alcanzado; P: Parcialmente alcanzado; N/NI: No o no se da información; NA: No aplicable (según el diseño del estudio)

En el caso de la Disonía (Tabla 12), el estudio de Yianni et al. (2005) [32] no hizo una clara exposición de la metodología y aunque mencionaba el análisis de coste-utilidad (ACU) y análisis coste-beneficio (ACB), realmente no compararon alternativas ni informaron el ratio coste-efectividad incremental (RCEI) (Tabla 12). En el estudio no se indicaron las fuentes de los costes, no se tuvo en cuenta la incertidumbre en la estimación ni de los costes ni de las consecuencias y el tamaño muestral fue pequeño (26 pacientes).

**Tabla 12. Calidad de las evaluaciones económicas incluidas (Criterios de Drummond et al., 2001)\_Disonía**

Dimensiones	Yianni et al. 2005
1) ¿Hubo una pregunta bien definida que pudiera responderse?	N
2) ¿Se aportó una descripción global de las alternativas que competían entre sí?	NA
3) ¿Se estableció la efectividad de los programas o servicios?	S
4) ¿Se identificaron todos los costes y consecuencias relevantes de cada alternativa?	S
5) ¿Se midieron con exactitud los costes y consecuencias en unidades físicas adecuadas?	S
6) ¿Se valoraron de forma creíble los costes y consecuencias?	N
7) ¿Se ajustaron los costes y consecuencias según la distribución temporal?	S
8) ¿Se efectuó un análisis incremental de los costes y consecuencias de las alternativas?	NA
9) ¿Se tomó en cuenta la incertidumbre en las estimaciones de costes y consecuencias?	N
10) ¿Incluyó la presentación y discusión de los resultados del estudio todos los temas de interés para los usuarios?	N

S: Sí alcanzado; P: Parcialmente alcanzado; N/NI: No o no se da información; NA: No aplicable (según el diseño del estudio)

En el caso de las Adicciones, la evaluación económica de Stephen et al. (2012) [33] describió correctamente las intervenciones a evaluar, justificando su elección (Tabla 13). No obstante, no se describieron los métodos que se han seguido para la búsqueda de la literatura o el MA. El horizonte temporal escogido, dado el carácter crónico de la adicción a la heroína, parece claramente insuficiente para reflejar las consecuencias del tratamiento, tanto en costes como en beneficios. La estructura del modelo, tal como reconocieron los propios autores, tampoco representó fielmente el curso de la adicción a la heroína. Aunque se informó correctamente de los costes incluidos, las utilidades, tomadas de voluntarios, podrían no ser aplicables a los adictos a la heroína. La elección de la disponibilidad a pagar se basó en un estudio norteamericano, en lugar de emplear el umbral más típico de 50.000

\$/AVAC. El análisis de sensibilidad, aunque recogía todas las variables de interés, se restringió a una vía, lo que ha limitado la valoración de la incertidumbre presente en el modelo. No se incluyeron análisis sobre el valor de la información para realizar investigaciones adicionales.

**Tabla 13. Calidad de las evaluaciones económicas incluidas (Criterios de Drummond et al., 2001)\_Adicciones**

Dimensiones	Stephen et al. 2012
1) ¿Hubo una pregunta bien definida que pudiera responderse?	S
2) ¿Se aportó una descripción global de las alternativas que competían entre sí?	S
3) ¿Se estableció la efectividad de los programas o servicios?	S
4) ¿Se identificaron todos los costes y consecuencias relevantes de cada alternativa?	S
5) ¿Se midieron con exactitud los costes y consecuencias en unidades físicas adecuadas?	N
6) ¿Se valoraron de forma creíble los costes y consecuencias?	N
7) ¿Se ajustaron los costes y consecuencias según la distribución temporal?	NA
8) ¿Se efectuó un análisis incremental de los costes y consecuencias de las alternativas?	S
9) ¿Se tomó en cuenta la incertidumbre en las estimaciones de costes y consecuencias?	S
10) ¿Incluyó la presentación y discusión de los resultados del estudio todos los temas de interés para los usuarios?	S

S: Sí alcanzado; P: Parcialmente alcanzado; N/NI: No o no se da información; NA: No aplicable (según el diseño del estudio)

## IV.2. Descripción de los estudios incluidos

De las 18 RS obtenidas sobre eficacia/efectividad y/o seguridad, 6 se refieren a la enfermedad de Parkinson [14,15,17–20] 6 son sobre la efectividad de la ECP para el tratamiento de la Distonía [21–26], 1 sobre el Temblor Esencial [27], 1 sobre el Temblor asociado a la Esclerosis Múltiple [28], 1 para los Tics asociados al Síndrome de Tourette [34], 2 para otros trastornos psiquiátricos [29,30] y 1 para todas las condiciones en las que se ha utilizado la ECP [31].

De las 8 referencias sobre ECAs (5 estudios), 5 fueron sobre Parkinson [40-44], 2 sobre distonía primaria [50,51], y 1 sobre epilepsia [35]. Las 3 series de casos incluidas [52-54] fueron sobre temblor esencial.

La RS de estudios económicos [15], así como 1 EE [33] y 1 EC [39] no incluidos en ella trataron sobre la enfermedad de Parkinson. Las otras 2 EE localizadas fueron sobre distonía [30] y adicciones [31], respectivamente. La mayoría de los estudios excluidos fueron revisiones narrativas.

A continuación se describen los principales resultados de los estudios incluidos en esta revisión, así como las conclusiones y recomendaciones en base a la evidencia científica disponible sobre la efectividad, seguridad y coste-efectividad de la ECP para el tratamiento de los trastornos neurológicos y psiquiátricos en los que se ha evaluado su potencial terapéutico. Por defecto, los resultados descritos se referirán a RS con y sin metanálisis de estudios donde la ECP se aplica junto al tratamiento médico (ensayos clínicos, cohortes prospectivas, estudios de casos-controles, series de casos y otro tipo de estudios). En los ensayos controlados aleatorizados la ECP se compara frente a un tratamiento médico óptimo como control o se compara la aplicación de la ECP en dos estructuras subcorticales distintas. En caso de que en un MA se informaran los resultados tanto mediante un modelo de efectos fijos como mediante uno de efectos aleatorios, se expondrán los resultados de este último cuando el test de heterogeneidad haya ofrecido resultados significativos, y viceversa. Asimismo, se describen los principales resultados de los ensayos controlados aleatorizados posteriores o no incluidos en las RS y MA previas, las EE y los EC en España.

## IV.2.1. Enfermedad de Parkinson

Se han incluido 6 RS publicadas entre 2006 y 2012 [14,15,17–20] (Tabla 14). Cinco de ellas realizaron MA, en todos los casos incluyendo en su mayoría estudios no controlados, dada la falta de ECAs sobre la efectividad de la ECP. La RS obtenida más reciente y la única que se centra en estudios controlados es la de Sharma et al. (2012) [17], que informa sobre la efectividad de la ECP adjunta a farmacoterapia frente a la farmacoterapia sola. Esta RS se describirá más extensamente. Se comentarán también 3 ECAs publicados con posterioridad [36–38], al igual que dos artículos sobre resultados de seguimiento a los 24 [39] y 36 [40] meses de un estudio incluido en dicha RS [41]. Se han localizado además una RS de EE, 6 EE y un estudio de costes.

La escala clínica más utilizada para la medida de resultados es la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), que consta de seis partes: I) evaluación del estado mental, de ánimo y conducta, II) actividades de la vida diaria, III) evaluación motora, IV) complicaciones del tratamiento (discinesias, fluctuaciones motoras, otras), V) escala de estadios de severidad de Hoehn y Yahr, y VI) escala de actividades de la vida diaria de Schwab y England. Las partes II y III son las más utilizadas a la hora de valorar la progresión de la enfermedad y su afectación. Teniendo en cuenta que la funcionalidad o impacto de la enfermedad en las actividades de la vida diaria se suele considerar un componente dentro de la evaluación de la “calidad de vida relacionada con la salud”, los resultados de la UPDRS II se describirán en dicho apartado. Otras medidas de efectividad utilizadas en la investigación sobre la enfermedad de Parkinson son: el tiempo diario en buen estado funcional (estado “on”, con y sin discinesias) y tiempo diario con mala funcionalidad motora (estado “off”) o inmovilidad, registrados mediante diarios motores realizados por el paciente, pruebas de rendimiento motor como el “stand-walk-sit test”, disminución de la dosis necesaria de levodopa o dosis equivalentes de otros fármacos, o calidad de vida (principalmente mediante pruebas específicas para la enfermedad de Parkinson).

La evaluación de la función motora en el estado basal y después de la intervención suele realizarse tanto sin medicación, tras una retirada de esta durante un cierto número de horas (generalmente una noche), como con medicación, de cara a comprobar el efecto de la ECP en solitario o en combinación con el efecto farmacológico.



**Tabla 14. Trastornos del movimiento. Principales características. Enfermedad de Parkinson**

1er autor Año (País)	Diseño. Patología.	Bases de datos consultadas.  Periodo de búsqueda.	Criterios selección.	Medidas de resultado.	Nº estudios incluidos.  Muestra (N).  Edad (media o rango).	Estructura estimulada (objetivo).  Parámetros.	Seguimiento.
Andrade 2009 (México)	RS + MA  EP	PubMed.  1994-julio 2007.	Inclusión: a) Ensayos clínicos, series de casos, informes de caso único, estudios comparativos o no; b) Terapia en humanos; c) Aplicación uni- o bilateral; d) Puntuaciones en UPDRS pre- y post-ECP; e) Focalización guiada por imagen, y coordenadas estereotáxicas.  Exclusión: a) No informan parámetros de estimulación; b) Comorbilidad (especialmente patologías psiquiátricas, excepto depresión); c) Neurocirugía ablativa previa; d) No informa específicamente de las puntuaciones en los periodos on/off.	Resultados motores (UPDRS).	22 estudios.  N=327.  Edad: ND.	GPI.  5-200 Hz; 0.5-10.5 V.	3-49 meses (media 14.6 meses).
Kleiner-Fisman 2006 (Alemania)	RS + MA  EP	MEDLINE, Ovid.  1993-junio 2004.	Inclusión: ≥10 sujetos y 6 meses de seguimiento.  Exclusión: ND.	Actividades de la vida diaria (UPDRS II), síntomas motores (UPDRS III), calidad de vida relacionada con la salud, efectos adversos.	34 estudios en RS + 26 en MA.  N=921.  58.6 (53-63) años.	NST.  Parámetros: ND.	6-60 meses (media 14.8 ± 11.3 meses).
Parsons 2006	RS + MA	MEDLINE, PsycLit, ISI	Inclusión: a) Estudios con datos de intervalo o ratios; b)	Medidas neuropsicológicas.	28 estudios.	NST.	0 (en el mismo día en que

**Tabla 14. Trastornos del movimiento. Principales características. Enfermedad de Parkinson**

1er autor Año (País)	Diseño. Patología.	Bases de datos consultadas.  Periodo de búsqueda.	Criterios selección.	Medidas de resultado.	Nº estudios incluidos.  Muestra (N).  Edad (media o rango).	Estructura estimulada (objetivo).  Parámetros.	Seguimiento.
(EE.UU.)	EP	Web of Science.  1990-2006.	Evaluación neuropsicológica pre-post; c) Al menos un instrumento estandarizado; d) Datos suficientes para el MA.  Exclusión: ND.		N=612.  Edad: ND.	100-200 Hz; 40-120 V.	tiene lugar la ECP)-12 meses.
Sharma 2012 (RU)	RS  EP	MEDLINE, PubMed.  Septiembre 2011.	ND.	UPDRS, CVRS, demencia, efectos adversos.	5 estudios.  N=827 ECP (n=402); (n=425). ECP + tratamiento médico vs. mejor tratamiento médico (n=199); ECP + mejor tratamiento vs. mejor tratamiento solo (n=183); ECP vs. controles de salud (n=10); ECP vs. tratamiento médico (n=10).  Edad: ND.	NST.  Parámetros: ND.	0 (en el mismo día, cada 60 min)-24 meses.
St George 2010 (EE.UU.)	RS + MA  EP	PubMed, MEDLINE, Scopus.  Hasta julio	Inclusión: a) UPDRS pre-post (mínimo de 3 años); b) Dosis diaria L-dopa equivalente; c) Que figuren parámetros de estimulación.	Signos cardinales: temblor, rigidez, bradicinesia (UPDRS); equilibrio y marcha (PIGD).	12 estudios.  N=301.  Edad: ND.	NST.  135-181 Hz.	Mínimo 36 meses.

**Tabla 14. Trastornos del movimiento. Principales características. Enfermedad de Parkinson**

1er autor Año (País)	Diseño. Patología.	Bases de datos consultadas.  Periodo de búsqueda.	Criterios selección.	Medidas de resultado.	Nº estudios incluidos.  Muestra (N).  Edad (media o rango).	Estructura estimulada (objetivo).  Parámetros.	Seguimiento.
		2009. MEDLINE. Julio 2006.	Exclusión: ND.  Inclusión: ND.  Exclusión: a) Estudios preclínicos, revisiones, estudios sin datos sobre imagen y resultado de la ECP; b) Haber recibido ECP bilateral para otra indicación.	UPDRS II-IV, reducción de L-dopa.	32 estudios.  N=475.  59 (54-63) años.	NST.  Parámetros: ND.	2-28 meses (media 15 meses).

CVRS = Calidad de Vida Relacionada con la Salud; ECP = Estimulación Cerebral Profunda; EP = Enfermedad de Parkinson; GPI = Globo Pálido Interno; Hz = Hercios; MA = Metanálisis; ND = No Disponible; NST = Núcleo Subtalámico; PIGD = Postural Instability and Gait Disorder; RS= Revisión Sistemática; UPDRS = Unified Parkinson Disease Rating Scale.

A continuación se describen los principales resultados y conclusiones obtenidos en los estudios incluidos (Tabla 15).

#### IV.2.1.1. Eficacia y efectividad

##### *Función motora y reducción de la dosis de levodopa*

La RS obtenida más reciente y la única que se centra en estudios controlados es la de Sharma et al. (2012) [17], que informa sobre la efectividad de la ECP adjunta a farmacoterapia frente a la farmacoterapia sola. En esta RS se incluyeron 5 estudios, 4 ensayos controlados aleatorizados (ECAs) y un estudio donde todos los sujetos pasaron por todas las condiciones experimentales (ECP, levodopa, ambas y ninguna), incluyéndose además un grupo de controles sanos. No se realizó MA y los resultados se describieron de forma no sistemática.

Tres de los ECAs incluyeron muestras relativamente amplias. Deuschl et al. (2006) [42], en un ensayo con aleatorización por pares, incluyeron 156 pacientes menores de 75 años, con al menos 5 años con la enfermedad y discinesias a pesar de encontrarse con tratamiento farmacológico. Se realizó cirugía bilateral estereotáxica del NST y el seguimiento fue de 6 meses. Sin medicación, las puntuaciones en la UPDRS III se redujeron de media un 41% en el grupo de ECP frente a un 1.7% en el de medicación ( $p < 0.001$ ). Con medicación, la reducción fue de 22.8% y -1.2% respectivamente ( $p = 0.01$ ). El grupo de ECP mostró un incremento de 4.4 horas en el tiempo diario de movilidad sin discinesias ( $p < 0.001$ ), y una reducción de 4.2 horas de estado sin movilidad ( $p < 0.001$ ), mientras que el grupo de medicación no mostró cambios significativos. La reducción en la dosis de levodopa o equivalente fue de 593 mg/día (50.4%) para el grupo de ECP frente a 95 mg/día (8.1%) en el de medicación ( $p < 0.001$ ).

Weaver et al. (2009) [41] incluyeron 255 pacientes con una puntuación en la escala de severidad de Hoehn-Yahr superior a 2 puntos (sin medicación), respondedores a levodopa, con discinesias persistentes (a pesar de estar tomando la medicación) y más de 3 horas de pobre función motora en un periodo de 24 horas. Se realizó cirugía bilateral estereotáxica del NST ( $n = 60$ ) o del GPi ( $n = 61$ ), y el seguimiento fue de 6 meses. La reducción de las puntuaciones en la UPDRS III sin medicación fue del 28.6% en el grupo de ECP frente al 3.9% del grupo de medicación ( $p < 0.001$ ). Con medicación, estos porcentajes fueron del 10.6% y 1.7% respectivamente ( $p = 0.08$ ). Los resultados mostraron una

ganancia significativa de 4.6 horas al día de movilidad sin discinesias y una reducción del tiempo inmóvil de 2.6 horas en el grupo de ECP, sin cambios significativos en el grupo de medicación. La diferencia en la reducción de la dosis de levodopa o equivalente fue significativa ( $p < 0.001$ ): 296 mg/día (23.1%) de reducción en el grupo de ECP frente a un incremento de 15mg/día en el grupo de medicación.

El tercer ensayo, publicado por Williams et al. (2010) [43], incluyó 366 participantes que a pesar de tomar medicación no tenían un control sintomático adecuado y tenían una puntuación ajustada por edad en la Dementia Rating Scale II superior a 5 (ausencia de demencia). Se realizó cirugía del NST o GPi y el seguimiento fue de 1 año. Los resultados mostraron una diferencia significativa favorable al grupo de ECP en la reducción de puntuaciones en la UPDRS III sin medicación (36.1% frente a 0.8%,  $p < 0.0001$ ), mientras que con medicación dichos porcentajes fueron de 17.5% y 4% respectivamente ( $p = 0.0006$ ). Se informó una ausencia de discinesias en el 48% frente al 14% de pacientes respectivamente ( $p < 0.0001$ ), mientras que un 29% en el grupo de ECP (frente a un 3%) no padeció períodos de inmovilidad ( $p < 0.0001$ ). Al año de seguimiento, la dosis de levodopa o equivalente se redujo un 34% (453 mg/día) en el grupo de ECP frente al control ( $p < 0.0001$ ).

El cuarto ECA incluido en Sharma et al. (2012) [17] es el de Schüpbach et al. (2007) [44] sobre la efectividad de la ECP bilateral del NST más medicación frente a la medicación sola. Se incluyeron 20 pacientes menores de 55 años con una duración de la enfermedad entre 5-10 años, síntomas motores entre leves y moderados (estadio de Hoehn-Yahr  $\leq 3$ ) y fluctuaciones motoras durante más del 25% del día. El seguimiento fue de 18 meses. En la fase sin medicación, las diferencias en la reducción de las puntuaciones de la UPDRS III fueron significativamente favorables a la ECP (69% frente a un empeoramiento del 29%,  $p < 0.001$ ). No hubo diferencias significativas entre grupos en la fase con medicación. La dosis de levodopa o equivalente se redujo un 57% a los 18 meses en el grupo de ECP mientras que en el de medicación aumentó un 12% (diferencia significativa aunque no se informa el valor de  $p$ ).

Se han localizado 2 nuevos ECAs publicados con posterioridad a la fecha final de búsqueda (septiembre de 2011) de la RS de Sharma et al. [17], que también comparan la ECP más medicación frente a la medicación sola. Schuepbach et al. (2013) [36] incluyeron 251 pacientes menores de 60 años con complicaciones motoras tempranas inducidas por la levodopa, a los que se les aplicó cirugía estereotáxica bilateral del NST, con un seguimiento de 24 meses. Se obtuvieron diferencias

significativas favorables a la ECP en la reducción de la puntuación de la UPDRS III sin medicación (53% frente a 4%,  $p<0.001$ ), mientras que con medicación estos porcentajes fueron de 26% y un empeoramiento del 11%, respectivamente ( $p<0.001$ ). Las horas de movilidad sin discinesia aumentaron en 2.1 en el grupo de ECP frente a 0.2 en el de medicación ( $p=0.012$ ) y la dosis de levodopa o equivalente se redujo en 363.3 mg/día (39%) frente a un aumento de 245.8 mg/día en el grupo de medicación ( $p<0.001$ ).

Okun et al. (2012) [37] analizaron el efecto del implante de un dispositivo de ECP de corriente constante en el NST de 136 pacientes que padecían la enfermedad desde hacía al menos 5 años, e informaron 6 horas o más al día en estado "off". El grupo control lo formaron 35 de esos pacientes que pasaron 3 meses sin que se les aplicara estimulación. En ese punto temporal ambos grupos presentaron mejorías del tiempo diario con movilidad sin discinesias molestas, pero el incremento fue significativamente mayor para el grupo de estimulación (4.27 h frente a 1.77 h,  $p=0.003$ ). En el caso de la UPDRS III, en la comparación sin medicación, la reducción también fue significativamente mayor para el grupo de estimulación (39.2% frente a 4.8%,  $p<0.0001$ ) y lo mismo ocurrió en la comparación con medicación (16,9% frente a -24.5%,  $p<0.0001$ ). La reducción en la dosis de levodopa-equivalente fue de 492 y 131 mg/día respectivamente ( $p<0.0001$ ).

En todos los ECAs comentados, la ECP fue aplicada en el NST en todos los casos; Weaver et al. (2009) [41] y Williams et al. (2010) [43] incluyeron además un grupo de ECP en el GPi, pero no se informan los datos por separado. Sin embargo, posteriormente a esta RS han sido publicados dos artículos [39,40] con resultados a los 24 y 36 meses del ECA de Weaver et al. (2009) [41], en donde los pacientes del grupo de medicación fueron posteriormente aleatorizados a ECP del NST o GPi, y se compararon los resultados de ambas localizaciones de la ECP para la muestra global. A los 24 meses [39], la reducción inicialmente obtenida a los 6 meses en las puntuaciones de la UPDRS III sin medicación se mantuvo estable para ambos grupos, sin diferencias significativas entre ellos. En la fase con medicación se apreció un leve aunque estadísticamente significativo deterioro de las puntuaciones en ambos grupos, desde los 6 hasta los 24 meses. No se encontraron diferencias significativas en el tiempo diario con buen funcionamiento motor. La diferencia en la reducción de levodopa-equivalente sí resultó significativamente favorable al grupo de NST, con una diferencia media

de 165 mg ( $p=0.02$ ), menos pronunciada que la observada a los 6 meses.

A los 36 meses [40], las mejorías con estimulación y sin medicación se mantuvieron estables tanto en la UPDRS III como en el tiempo “on” sin discinesias, sin diferencias significativas entre grupos. Sin embargo, el ligero deterioro observado a los 24 meses en la fase con medicación se agudizó para el grupo de NST, que a los 36 meses puntuaron peor que en la línea base, mientras que el grupo de GPi empeoró con menor intensidad ( $p=0.04$  en la comparación de las tendencias de ambos grupos), de modo que a los 36 meses aun mantiene una puntuación mejor que en línea base. La diferencia en la reducción de la dosis de levodopa-equivalente siguió siendo favorable al grupo de NST, pero en este caso se situó ligeramente por encima de la significación estadística ( $p=0.07$ ).

También con posterioridad a la RS de Sharma et al. (2012) [17], Odekerken et al. (2013) [38] compararon los efectos de la ECP del NST frente a GPi, en 128 pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, con 12 meses de seguimiento. Encontraron una diferencia significativa favorable al NST en la reducción de las puntuaciones de la UPDRS III sin medicación (46% frente a 26%;  $p=0.03$ ), no así en la fase con medicación. No se obtuvieron diferencias significativas en el aumento de tiempo en buen estado funcional (con o sin discinesias) o en el tiempo “off”. La reducción de la dosis de levodopa-equivalente fue significativamente mayor ( $p=0.01$ ) en el grupo de NST, 546 mg/día (44%) frente a 208 (16%).

A continuación se describen los resultados obtenidos por aquellas RS que incluyeron estudios con cualquier tipo de diseño (cohortes prospectivas, estudios de casos-controles, series de casos y otros).

St. George et al. (2010) [18] llevaron a cabo una meta-regresión sobre la evolución de la estabilidad postural y la marcha (signos PIGD: Postural Imbalance and Gait Disability, ítems 29 y 30 de la UPDRS III) así como de los síntomas cardinales (temblor, rigidez, bradicinesia) tras la ECP, en estudios con al menos 3 años de seguimiento. Se incluyeron 12 estudios, en 9

En la comparación sin medicación, se observó que tras la ECP tuvo lugar una mejoría inicial en los signos PIGD (constante de la regresión menor que cero,  $p<0.001$ ), sin diferencias significativas entre estimulación del NST o del GPi. Sin embargo, en ambos casos se aprecia posteriormente un deterioro progresivo (pendiente positiva de la recta de regresión,  $p= 0.029$ ). En la comparación con medicación el efecto de la ECP también es significativo para NST ( $p=0.016$ ) y GPi

( $p=0.029$ ), aunque mayor para este último ( $\chi^2=12.1$ ;  $p=0.001$ ). De nuevo se observa un deterioro significativo posterior para el grupo de NST (a los 2 años, la puntuación promedio es menor que en el estado con medicación antes de la ECP) pero no así para el de GPi.

En cuanto a los signos cardinales, agrupados en una medida de temblor, rigidez y bradicinesia, se encontró una mejoría significativa en ambos grupos tanto sin medicación ( $p<0.001$  y  $p=0.016$ , respectivamente) como con ella ( $p<0.001$  en ambos casos), sin que se produjera deterioro significativo posterior.

Andrade et al. (2009) [20] realizaron un MA sobre la efectividad de la ECP aplicada en el GPi, en estudios con localización guiada por neuroimagen y cirugía estereotáxica. Fueron incluidos 22 artículos ( $n=327$ ), con un seguimiento promedio de 14.6 meses (rango 3-49). No se especifica qué estudios fueron ensayos clínicos, series de casos o informes de un sólo caso (que fueron los diseños establecidos en los criterios de inclusión). Se obtuvo una reducción de las puntuaciones en la UPDRS III desde línea base (sin medicación; media de 52.7) hasta el final del seguimiento (con estimulación y sin medicación) de 19.1 puntos ( $p<0.0001$ ), lo que representa una reducción del 36.2%. Una mejora clínicamente significativa ( $>50\%$  de reducción en las puntuaciones) se logró en aquellos estudios con parámetros entre 2-3.5 V de potencia, 75-300  $\mu$ s de amplitud de pulso y 100-190 Hz de frecuencia.

Los resultados fueron significativamente mejores cuando la ECP se realizó en el núcleo anteroventral del GPi (2 estudios) en comparación al posteroventral (12 estudios;  $p<0.05$ ), y en el procedimiento bilateral (13 estudios) frente al unilateral (3 estudios;  $p<0.05$ ). No hubo diferencias significativas entre los distintos métodos de localización (RMF, TC, Ventriculografía). El único parámetro de estimulación que correlacionó con el resultado de la ECP fue la frecuencia de estimulación ( $r = 0.65$ ;  $p<0.05$ ), correlación que no se diferenció según fuera la aplicación de la ECP antero o posteroventral.

En 2008, Temel et al. [19] realizaron un MA comparando los resultados obtenidos en las puntuaciones de la UPDRS tras la ECP según las distintas técnicas de neuroimagen (resonancia magnética –RM-, tomografía computerizada –TC-, ventriculografía –VG-, y sus combinaciones) utilizadas para localizar el NST. Fueron incluidos 32 estudios ( $n=475$ ), con una duración media del seguimiento de 15 meses. No se observaron diferencias significativas entre RM sola o combinada con las otras dos técnicas, ni entre TC sola o combinada con VG. Sin embargo, si hubo diferencias significativas en la fase sin medicación entre la utilización de RM (independientemente de la adición de otra



técnica) frente a TC (independientemente de la utilización de otra técnica), con una reducción de las puntuaciones de la UPDRS III del 58% frente al 47% ( $p=0.012$ ).

Kleiner-Fisman et al. (2006) [14] realizaron un MA sobre la efectividad de la ECP en el NST, en estudios con un mínimo de 10 participantes y al menos 6 meses de seguimiento. Se incluyeron un total de 34 estudios ( $n=921$ ), con un promedio de tiempo de seguimiento de 14.8 meses (rango 6 meses–5 años). En la comparación sin medicación se observó una reducción significativa en las puntuaciones de la UPDRS III de 27.6 puntos (IC 95%: 24.2-30.8), lo que representa una reducción del 52% frente a las puntuaciones en línea base. La heterogeneidad observada (estadístico Q) fue estadísticamente significativa ( $p<0.001$ ). Un análisis de meta-regresión multivariada mostró que la puntuación pre- en la UPDRS III (sin medicación), la duración media de la enfermedad y el grado de respuesta a levodopa explicaron toda la varianza entre estudios en la reducción de las puntuaciones tras la ECP.

La reducción en la dosis de levodopa o equivalente fue del 55.9% y estadísticamente significativa (IC 95%: 50.0%–61.8%), así como la reducción de las discinesias (69.1%; IC 95%: 62%–76.2%) y en el tiempo diario en estado off (68.2%; IC 95%: 57.6%–78.9%).

### *Calidad de vida y actividades de la vida diaria*

Todos los ECAs comentados en la sección anterior que compararon la ECP más medicación frente a la medicación sola evaluaron la calidad de vida de los pacientes mediante el Parkinson Disease Questionnaire (PDQ-39). Okun et al. (2012) [37] no evaluaron esta variable en el grupo de ECP a los tres meses, momento en el que el grupo de medicación pasó a recibir la ECP, por lo que no es posible realizar la comparación en el mismo punto temporal. Los otros 5 estudios obtienen en todos los casos resultados estadísticamente significativos favorables a la ECP, con mejorías en las puntuaciones entre 13% y 26% para dicho grupo frente a cambios de -1% a 0.8% en los grupos de medicación. Al analizar las subescalas de este cuestionario, los cuatro estudios encuentran cambios significativos en movilidad, actividades de la vida diaria, estigma y malestar corporal. Por el contrario, la dimensión de apoyo social no mejoró significativamente en ningún estudio y la de comunicación sólo lo hizo en uno.

Los 2 ECAs [39,40] que aportaron datos pre-post a 24 y 36 meses del estudio inicial de Weaver et al. (2009) [41] encontraron que la mejoría alcanzada en calidad de vida a los 6 meses se deteriora con el tiempo,

aunque a los 36 meses aun es significativamente superior al estado de línea base para todas las subescalas excepto las correspondientes a bienestar emocional, apoyo social y función cognitiva. No se obtuvieron diferencias significativas entre la ECP del NST o del GPI, mismo resultado que el obtenido por Odekerken et al. (2013) [38], con el cuestionario Parkinson Disease Quality of Life Questionnaire (PDQL).

Para la afectación sobre las actividades de la vida diaria, medidas mediante la UPDRS II, se obtuvieron resultados significativamente favorables a la ECP frente a la medicación sola, en todos los casos en los que el grupo de ECP fue evaluado en la fase sin medicación (Schuepbach et al. [36] lo mide “en la peor condición” de funcionamiento motor), con reducciones de las puntuaciones entre 24% y 39% frente a cambios mínimos o empeoramiento de los grupos de medicación.

Entre las RS que incluyeron estudios no controlados, sólo el MA de Kleiner-Fisman et al. (2006) [14] ofrece datos sobre calidad de vida (8 estudios). En los estudios que utilizaron el PDQ-39 se obtuvo un efecto acumulado del  $34.5\% \pm 15.3\%$  de reducción en las puntuaciones. Las subescalas que mejoraron significativamente fueron: estigma ( $54.4\% \pm 18.1\%$ ), actividades de la vida diaria ( $51.6\% \pm 18.2\%$ ), movilidad ( $38.5\% \pm 18.2\%$ ), malestar corporal ( $35.8\% \pm 15.4\%$ ), y bienestar emocional ( $32.1\% \pm 18.1\%$ ). Apoyo social, cognición y comunicación no mejoraron significativamente.

#### IV.2.1.2. Seguridad

##### *Efectos adversos*

Deuschl et al. (2006) [42] encontraron un mayor porcentaje de efectos adversos (EAs) graves (muertes y reingresos hospitalarios) en el grupo de ECP (12.8% frente a 3.8%,  $p=0.04$ ), con 3 fallecimientos en el grupo de ECP (uno por hematoma intracerebral producido por la cirugía) y 1 en el control, mientras que el resto de EAs se resolvió sin complicaciones. El grupo de medicación mostró más efectos no graves ( $p=0.08$ ), en su mayoría problemas asociados a la enfermedad de Parkinson avanzada.

Weaver et al. (2009) [41] observaron algún EA grave en el 40% de pacientes del grupo de ECP (frente al 11% del grupo control), el 83% atribuidos (no exclusivamente) a la intervención. Los más frecuentes fueron la infección quirúrgica, trastornos psiquiátricos y complicaciones relacionadas con el dispositivo de estimulación. Un paciente murió por hemorragia cerebral 24 horas después del implante. Entre los efectos no

graves, a los 3 meses en el grupo de ECP un número significativamente mayor de pacientes que sufrieron caídas (13%), dolor (8.3%), problemas de lenguaje (9.9%), dolor de cabeza (16.5%), bradicinesia (9.9%) y confusión (10.7%). A los 6 meses las diferencias sólo fueron significativas en caídas (11.6%) y distonía (6.6%). El 83% de estos EAs se resolvió a los 6 meses.

Williams et al. (2010) [43] comunicaron EAs graves en un 19.7% de pacientes del grupo de ECP, estando estos potencialmente relacionados con la cirugía, y casi la mitad infecciones. Los EAs relacionados con la enfermedad y la medicación ocurrieron en un 10.9% y 7.1% de los pacientes de ECP y control respectivamente, y otros EAs en un 10.4% y 7.1% respectivamente. Dos pacientes fallecieron en el grupo de ECP (1 por hemorragia durante la cirugía y otro por neumonía antes de la intervención) frente a 1 en el grupo de medicación.

En Schupbach et al. (2007) [44], se observó una mejoría pre-post significativa en el grupo de ECP en una escala de salud mental general (Comprehensive Psychopathological Rating Scale, CPRS) así como en ansiedad (Brief Anxiety Scale, BAS), aunque las diferencias entre grupos no resultaron significativas, como tampoco lo fueron en depresión (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) ni demencia (Mattis Dementia Rating Scale, MDRS).

Schuepbach et al. (2013) [36] encontraron un 54.8% de pacientes en el grupo de ECP (frente a 44.1%) que desarrollaron al menos un efecto adverso grave. Dos pacientes fallecieron por suicidio, uno en cada grupo. La depresión fue más frecuente en el grupo de ECP (4.8% frente a 0.8%). Los problemas motores, manifestaciones psicóticas y trastornos del control de impulsos fueron más frecuentes en el grupo de medicación. Un 17.7% de los pacientes de ECP sufrieron EAs graves relacionados con la cirugía, que se resolvieron completamente excepto en un caso.

Okun et al. (2012) [37] observaron a los 3 meses un 14% y 11% de pacientes de los grupos de ECP y control respectivamente que padecieron algún EA grave, la mayoría de ellos resueltos en la evaluación al año (en ese momento los pacientes que fueron aleatorizados al grupo de medicación llevaban 9 meses en ECP). Los EAs no graves ocurrieron a los 3 meses en un 52% y 37% de los pacientes de ECP y medicación respectivamente.

En la comparación entre ECP del NST y GPi, Odekerken et al. (2013) [38] no observaron diferencias significativas entre grupos en EAs graves o moderados, como tampoco Follett et al. (2010) [39].

La RS de Kleiner-Fisman et al. (2006) [14], que incluye en su mayoría estudios no controlados, obtuvo un 84% de pacientes (a los que se que aplicó ECP del NST) que mostraron EAs. La incidencia de EAs relacionados con la cirugía fue del 11%, aunque con una importante variabilidad entre estudios. Un 3.9% de pacientes sufrieron hemorragia intracraneal, un 1.6% infección, y en un 4.4% hubo que reemplazar porciones del dispositivo de estimulación. Se informaron solo 5 fallecimientos (0.5%), 2 directamente relacionados con el procedimiento quirúrgico (embolismo pulmonar) y 3 sin relación clara con la intervención. Se observó un 15.6% de casos de confusión transitoria relacionada con la cirugía, un 9.3% de disartria, un 6.8% de depresión, 1.9% de episodios maniacos y un 3.5% de otros trastornos psiquiátricos.

Varios de los ECAs descritos evaluaron diferentes trastornos psiquiátricos mediante escalas de síntomas. La RS de Deuschl et al. (2006) [42], con la MADRS y la RS de Weaver et al. (2009) [41], con el Beck Depression Inventory II (BDI-II) no encontraron diferencias significativas en relación con la depresión, mientras que Schuepbach et al. (2013) [36], observaron una mejora significativa en el grupo de ECP en ambas escalas mencionadas, lo mismo que Okun et al. (2012) [37], con el Hamilton Depression Inventory (HAM-D), si bien se trata de efectos pequeños y probablemente sin significación clínica. Lo mismo puede decirse del efecto significativo obtenido por Follet et al. (2010) [39] en la comparación entre ECP del NST y del GPi (en el BDI-II), donde a los 24 meses el grupo de GPi experimentó una mejoría frente al de NST.

En el caso de la demencia, Deuschl et al (2006) [42], Weaver et al. (2009) [41], y Schuepbach et al. (2013) [36], no encontraron diferencias significativas en la MDRS (este último autor tampoco en la UPDRS I, al igual que Okun et al. (2012) [37]), ni Williams et al. (2010) [43] con la Dementia Rating Scale II (DRS-II).

### *Efectos neurocognitivos*

En 2006, Parsons et al. [15] realizaron un MA sobre las secuelas cognitivas de la ECP en el NST. Se incluyeron 28 estudios (n=612), la mayoría de ellos con seguimientos de 6 ó 12 meses, y en 3 casos mayor de 3 años. Las pruebas neurocognitivas usadas en los diferentes estudios se agruparon en 8 dominios neuropsicológicos: valoración inicial del deterioro cognitivo, atención y concentración, resolución de problemas y funciones ejecutivas, velocidad psicomotora, aprendizaje y

memoria verbal, funciones visuales, fluencia fonémica y fluencia semántica. Se realizó un MA de efectos aleatorios de las diferencias en cada dominio antes y después de la ECP. En todos los dominios se observó un empeoramiento del rendimiento, aunque las diferencias sólo fueron significativas para las funciones ejecutivas ( $d=0.08$ ), aprendizaje verbal ( $d=0.21$ ), fluencia fonémica ( $d=0.51$ ) y semántica ( $d=0.73$ ). Para estas dos últimas variables, que mostraron tamaños del efecto de intensidad moderada que podrían indicar cambios clínicamente significativos, ninguno de los moderadores analizados (edad, duración de la enfermedad, reducción de la dosis de L-dopa o equivalente, parámetros de estimulación) se relacionó significativamente con los efectos observados.

Schupbach et al. (2007) [44] no observaron diferencias significativas entre los grupos de ECP y medicación en una evaluación de la disfunción del lóbulo frontal en un ECA con tamaño muestral pequeño ( $n=20$ ). Witt et al. (2008) [45] ofrecieron resultados de pruebas neurocognitivas de la muestra de Deuschl et al. (2006) [42]. Se observó un deterioro significativamente mayor en el grupo de ECP en la fluencia semántica ( $p=0.03$ ) y fonémica ( $p=0.02$ ), así como diferencias significativas también desfavorables al grupo de ECP en la prueba de Stroop (atención e inhibición de respuesta), pero no en el resto de funciones evaluadas. Ninguna de estas diferencias se relacionó significativamente con los cambios observados en calidad de vida ni en las escalas psiquiátricas.

Weaver et al. (2009) [41] ofrecieron datos de otro ECA, en el que observaron efectos significativos negativos de la ECP frente al grupo de medicación en las pruebas de memoria ( $p=0.005$ ), velocidad de procesamiento ( $p=0.006$ ), fluencia fonémica ( $p<0.001$ ) y recuerdo visoespacial diferido ( $p=0.03$ ), pero no en el resto de pruebas de lenguaje, funciones ejecutivas y memoria. Por su parte, Okun et al. (2012) [37] encuentran un empeoramiento de la fluencia verbal a los 3 meses en ambos grupos, pero sin diferencias significativas entre ellos.

En lo que se refiere a las diferencias entre la ECP del NST o GPi, Follett et al. (2010) [39] observaron un deterioro de la velocidad de procesamiento en ambos grupos a los 24 meses de la ECP, pero significativamente mayor en el de NST ( $p=0.03$ ). En el resto de funciones cognitivas evaluadas no se encontraron diferencias significativas entre grupos.

**Tabla 15. Trastornos del movimiento. Principales resultados y conclusiones\_ Enfermedad de Parkinson**

1er autor Año (País)	Estructura estimulada (objetivo)	Objetivo	Principales resultados	Conclusiones
Andrade 2009 (México)	GPI.	Evaluar la eficacia de la ECP del GPI.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mejoría significativa en el seguimiento.</li> <li>▪ Estimulación anteroventral significativamente mejor que posteroventral.</li> <li>▪ Estimulación bilateral significativamente mejor que unilateral.</li> <li>▪ Solo la frecuencia correlacionó significativamente con los resultados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La ECP del GPI es efectiva.</li> </ul>
Kleiner-Fisman 2006 (Alemania)	NST.	Evaluar la eficacia y efectos adversos de la ECP en el NST.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reducción del 50% en UPDRS II; 52% en UPDRS III; 69% en discinesia.</li> <li>▪ CVRS: 34.5% mejora.</li> <li>▪ Meta-regresión (predictores significativos de la reducción de síntomas): puntuación línea base, fecha antigua de publicación (UPDRS II); duración media de la enfermedad, línea base (off medication) y responsividad a L-dopa (UPDRS III).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La ECP es efectiva aunque es necesario un análisis de coste-beneficio para cada paciente. Se necesitan ensayos con más pacientes.</li> </ul>
Parsons 2006 (EE.UU.)	NST.	Evaluar las secuelas cognitivas tras ECP del NST.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Deterioro significativo pero débil de las funciones ejecutivas y la memoria verbal. Deterioro moderado de la fluencia verbal (no se encontraron moderadores significativos).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ECP es relativamente segura en cuanto a efectos cognitivos. Se necesita investigar más sobre moderadores del impacto sobre la fluencia verbal.</li> </ul>
Sharma 2012 (RU)	NST.	Evaluar la eficacia y seguridad de la ECP administrada conjuntamente con farmacoterapia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La "ECP + farmacoterapia" es significativamente mejor que "solo farmacoterapia" para la mejora de la función motora y la calidad de vida relacionada con la salud, aunque genera más efectos adversos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La ECP puede ser una opción en pacientes refractarios a la medicación, pero hay que balancear beneficios/riesgos.</li> </ul>
St George 2010 (EE.UU.)	NST.	Evaluar la efectividad de la ECP en el equilibrio y la marcha.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mejoría significativa de los signos cardinales en ambas áreas de estimulación (NST y GPI). PIGD también mejora significativamente, pero en el caso de la ECP del NST esta mejoría se pierde con el tiempo, no así con el GPI.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La ECP del GPI parece más beneficiosa a largo plazo para el equilibrio y la marcha.</li> </ul>
Temel 2008 (Países Bajos)	NST.	Analizar los métodos de neuroimagen empleados para localizar el NST en la ECP.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La ECP con RMI obtuvo mejores resultados que con TC, independientemente del uso de otra técnica de imagen adicional.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ RMI es la técnica óptima, pero no hay evidencia clara sobre su combinación con otras técnicas.</li> </ul>

CVRS = Calidad de vida relacionada con la salud; ECP = Estimulación Cerebral Profunda; GPI = Globo Pálido Interno; L-dopa = Levodopa; NST = Núcleo Subtalámico; PIGD = Postural Instability and Gait Disorder; RMI = Resonancia Magnética por Imagen; TC = Tomografía Computarizada; UPDRS = Unified Parkinson Disease Rating Scale.

### IV.2.1.3. Coste-efectividad

#### *Revisión de Evaluaciones Económicas y Estudios de Costes*

Se identificó una revisión sistemática de evaluaciones económicas y estudios de costes realizada por autores españoles y centrada en la ECP para la enfermedad de Parkinson [16]. Se trata de una revisión de calidad metodológica aceptable aunque los autores no realizaron explícitamente una valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos (Tabla 4). En su revisión, que abarcaba las publicaciones de 2001 a enero de 2008, incluyeron 5 estudios de costes y 5 evaluaciones económicas completas [46–50]. Estas 5 evaluaciones económicas cumplieron los criterios para ser incluidos en nuestra revisión.

#### *Evaluaciones Económicas*

Se identificaron 6 evaluaciones económicas completas (las 5 comentadas anteriormente más la realizada por Dams et al. (2013) [33]), en las que se comparaba ECP con tratamiento farmacológico estándar, el cual puede incluir una gran variedad de combinaciones de medicamentos [46–51] (Tabla 16). Tres estudios fueron realizados en Alemania [46,47,51], 1 en Reino Unido [50], 1 en Estados Unidos [48] y 1 en España [49]. Tres de los estudios consisten en modelos económicos [48,50,51] mientras que los otros 3 se realizaron en paralelo a sendos estudios clínicos [46,47,49]. La tabla de síntesis muestra las características principales de estas evaluaciones económicas y sus resultados. En general, todos los estudios concluyen que la ECP podría considerarse una alternativa coste-efectiva en comparación con tratamiento farmacológico estándar, puesto que, a pesar de que es alto el coste del primer año durante el cual se realiza la intervención quirúrgica y el ajuste del dispositivo, en el medio plazo los costes disminuyen por el menor uso de medicamentos; además la efectividad clínica comparada favorece a la ECP.

La evaluación económica más reciente consistió en un modelo de Markov que incluía costes directos sanitarios para Alemania y que abarcaba toda la vida del paciente. El interés de este estudio está en el análisis de sensibilidad que realiza el cual apunta a un mayor coste-efectividad bajo determinadas condiciones como ECP temprana o menor tiempo de recambio de la batería [51].

**Tabla 16. Características de las Evaluaciones Económicas incluidas Enfermedad de Parkinson**

Estudio	País	Financiación	Tipo de análisis / estudio	Alternativas en comparación	Características de la población	Perspectiva del análisis	Horizonte temporal	Descuento	Medidas de efectividad	Costes considerados	Moneda y año	Resultados: RCEI principales	€ 2012 (*)
Dams 2013	Alemania	Pública	ACE ACU Modelo Markov	ECP vs tto. farmacológico estándar	EP con fluctuaciones motoras y discinesias  60 años  H&Y 3 a 5	Proveedor de cuidados sanitarios	Toda la vida del paciente	3% (UPDRS no se descuento)	AVAC  UPDRS	CD sanitarios	€ 2010	6.677 €/AVAC	6.127
Meissner 2005	Alemania	Medtronic Inc	ACE Observacional: antes-después	ECP-NST vs tto. farmacológico	EP con complicaciones debilitantes a largo plazo debido a terapia dopaminérgica, como fluctuaciones motoras y discinesias. (N=46)	Seguro sanitario estatutario (público)	3 años (1 año pre-intervención)	5%	UPDRS III	CD sanitarios	€ 2004	-979 €/unidad de UPDRS III (primer año tras intervención)	-947
NICE 2006 (Royal College of Physicians)	Reino Unido		ACU Modelo	ECP-NST vs tto. estándar	EP avanzado (supuesto)	NHS	5 años	3,5%	AVAC	CD sanitarios	£ 1998	19.500 £/AVAC	29.694
Spottke 2002	Alemania	No se indica	ACE Observacional: antes-después  Prospectivo	ECP-NST vs tto. farmacológico	EP avanzado (N=16)	Seguro sanitario estatutario (público)	1 año	No es necesario	UPDRS (puntuación total y subescalas)	CD sanitarios	Marco alemán 1999	1800 marcos/unidad de UPDRS	1815



**Tabla 16. Características de las Evaluaciones Económicas incluidas Enfermedad de Parkinson**

Estudio	País	Financiación	Tipo de análisis / estudio	Alternativas en comparación	Características de la población	Perspectiva del análisis	Horizonte temporal	Descuento	Medidas de efectividad	Costes considerados	Moneda y año	Resultados: RCEI principales	€ 2012 (*)
Tomaszewski 2001	EE.UU.	Beca predoctoral	ACU Modelo semi-Markov	ECP bilateral del NST o del GPI vs mejor tto. farmacológico posible	EP ≥ 50 años H&Y 3 a 5 Fluctuaciones motoras intratables	Social	Toda la vida del paciente	3%	AVAC	CD sanitarios y no sanitarios	\$ 2000	49.194 \$/AVAC	47.664
Valdeoriola 2007	España	No se indica	ACE ACU Estudio abierto, prospectivo, longitudinal y comparativo de dos cohortes	ECP-NST (N=15) vs mejor tratamiento médico (N=14)	EP avanzado con discapacidades graves relacionadas con fluctuaciones motoras, temblor o discinesias; medicamentos insuficientes para mejorar la condición clínica (N=29)	No se explicita	13 meses (1 mes pre-intervención)	No es necesario	UPDRS AVAC	CD sanitarios y no sanitarios	€ 2005	34.389 €/AVAC	38.522

ACE: Análisis coste-efectividad; ACU: Análisis coste-utilidad; AVAC: Año de vida ajustado por calidad; CD: Costes directos; ECP: Estimulación cerebral profunda; EP: Enfermedad de Parkinson; GPI: Globo pálido interno; H&Y: Estado según la clasificación de Hoehn y Yahr; NHS: National Health Service; NST: Núcleo subtalámico(\*) Conversión a euros de 2012 aplicando el deflactor del PIB y la paridad del poder adquisitivo consultados en The World Economic Outlook (WEO) database [base de datos en Internet]. [Washington?]: The International Monetary Fund; 2013 [Acceso: 1 de junio de 2013]. Disponible en: <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2013/01/weodata/index.aspx>

La evaluación económica realizada en España por Valldeoriola et al. (2007) [49] merece una especial atención. Este estudio comparó la ECP del NST con el mejor tratamiento médico en una muestra de 29 pacientes con enfermedad de Parkinson en estado avanzado. En el análisis incluyeron tanto costes directos sanitarios como no sanitarios y evaluaron los resultados por medio de AVAC. Según sus resultados, la RCEI de la ECP sería de 34.389 €/AVAC (38.522 € de 2012). La principal limitación de este estudio es el haberse realizado en una pequeña muestra de pacientes. Esta ratio y el análisis de sensibilidad realizado permiten a los autores concluir que la ECP es coste-efectiva en España.

No se han identificado evaluaciones económicas en las que se compare ECP con las otras alternativas para la enfermedad de Parkinson en estado avanzado, esto es, apomorfina en infusión continua por vía subcutánea y Duodopa®. Tampoco se han identificado evaluaciones económicas en las que se comparen distintos dispositivos o formas de ECP.

### *Coste actual en España (Valldeoriola 2013) [52]*

La Tabla 17 resume las estimaciones de costes de los tratamientos recomendados para estados avanzados de la enfermedad de Parkinson obtenidas para España en un estudio recientemente publicado por Valldeoriola et al. (2013) [52]. Los tratamientos considerados son la ECP, la apomorfina en infusión continua por vía subcutánea y Duodopa®. Este estudio comparativo de costes ha sido realizado desde la perspectiva del SNS y cubriendo un periodo de 5 años. En los costes se incluyen los costes previos al tratamiento u operación quirúrgica, los costes de administración del tratamiento o procedimiento y los costes de seguimiento. Según este estudio la ECP es la alternativa con menor coste mientras que Duodopa® es el tratamiento con mayor coste económico, tanto si comparamos los costes totales en un periodo de 5 años como si comparamos el coste promedio anual. Este resultado es orientativo del coste de los tratamientos y no refleja el valor social de cada uno de ellos ya que esto sólo podría evaluarse en comparación con los resultados de salud, es decir, la relación coste-efectividad.

**Tabla 17. Estimación del coste por paciente de los tratamientos para la enfermedad de Parkinson en estado avanzado, euros de 2010 (Valdeoriola et al. 2013)**

	<b>Estimulación Cerebral Profunda</b>	<b>Apomorfina por vía subcutánea en infusión continua</b>	<b>Duodopa®</b>
<b>Coste de 5 años de tratamiento</b>	88.014 €	141.393 €	233.986 €
<b>Coste anual medio</b>	17.603 €	28.279 €	46.797 €

## IV.2.2. Distonía

Se han obtenido 5 RS con MA de datos individuales procedentes de estudios no controlados [21–25], así como 1 ECA [53] y 1 estudio de seguimiento de dicho ensayo con datos pre-post a 5 años [54]. Asimismo, se identificó 1 evaluación económica en la que se examinó el coste-utilidad y el coste-beneficio de la utilización de la ECP, en pacientes con distonía, en el ámbito hospitalario [32]. A partir del proceso de revisión externa del presente informe se incluyó una RS sin MA, no contemplada inicialmente porque su publicación fue posterior al periodo de búsqueda establecido [26].

A continuación se describen las principales características, resultados y conclusiones obtenidos a partir de las RS sobre la eficacia, efectividad, seguridad y coste-efectividad de la ECP para el tratamiento de la distonía (Tabla 18, Tabla 19 y Tabla 20).

### IV.2.2.1. Eficacia y Efectividad

#### *Función motora y otros síntomas*

No se localizó ninguna RS sobre estudios controlados. El único ECA obtenido fue el de Kupsch et al. (2006) [53], que incluyó 40 pacientes entre 14 y 75 años, con marcada discapacidad debido a distonía primaria generalizada o segmental, a pesar de estar en tratamiento óptimo farmacológico, y con al menos 5 años de duración de la enfermedad. A todos los pacientes se les implantó el dispositivo de estimulación en el GPi, pero los asignados al grupo control recibieron estimulación simulada. A los 3 meses, la diferencia en la reducción de síntomas en la subescala de movimiento de la Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS) fue significativamente mayor en el grupo de ECP (39.3% frente a 4.9%,  $p < 0.001$ ), con un 75% de pacientes en dicho grupo que obtuvieron reducciones mayores del 25% frente a un 15% del grupo control. El grado de dolor (medido por una escala visual analógica de 0-10) disminuyó 2.9 puntos en el grupo de intervención, sin cambios en el grupo control ( $p < 0.001$ ). No se observaron diferencias significativas en dos pruebas objetivas de rendimiento motor (repiqueteo de dedos y cadencia al andar –pasos por segundo–).

A partir de los 3 meses el grupo control pasó a recibir también ECP y 6 meses después sus puntuaciones se redujeron de media un 36.8%. En el grupo de ECP original, las puntuaciones siguieron reduciéndose desde los 3 a los 6 meses, pero la diferencia no fue significativa. En el análisis pre-post de la muestra global tras 6 meses de estimulación la mejora fue del 47.9% ( $p < 0.001$ ) y no hubo diferencias significativas entre los dos subtipos de distonías, ni entre aquellos con distonía generalizada con o sin el gen DYT-1. En los 20 pacientes que tomaban medicación al comienzo del estudio, la dosis se redujo una media del 32.1% a los 6 meses, y se discontinuó por completo en 5 pacientes.

Volkman et al. (2012) [54] aportan datos de esta cohorte ( $n=38$ ) a los 3 y 5 años de seguimiento. Desde los 6 meses hasta los 3 años la mejoría en la escala motora de la BFMDRS continuó (19.5%,  $p < 0.001$ ), y desde este momento hasta los 5 años se mantuvo estable. No hubo cambios significativos en dolor ni pruebas objetivas de movimiento entre los 6 meses y 5 años. No se produjeron ulteriores reducciones de medicación más allá de la comentada a los 6 meses.

En 2010, Andrews et al. [21] realizaron una meta-regresión con datos individuales sobre los factores predictivos del resultado de la ECP en diferentes tipos de distonía (excepto la relacionada con la enfermedad de Parkinson). Se incluyeron 157 artículos de los que se extrajeron datos individuales de 466 pacientes. Para cada tipo de distonía el modelo de regresión incluyó como predictores la edad en el momento de la cirugía, duración de los síntomas, la severidad en línea base y la estructura cerebral intervenida, controlando por centro, duración del seguimiento, escala de resultados utilizada y si la evaluación fue cegada o no.

En el caso de la distonía primaria generalizada, se incluyeron en el análisis 209 pacientes. Los autores comentan que la escala de resultados más utilizada fue la BFMDRS, aunque no se especifica en qué casos. No se detalla la duración media del seguimiento ni la estructura cerebral estimulada. La mejoría media obtenida fue del 60.7%. Resultaron predictores significativos de un mejor resultado una menor duración de los síntomas ( $p=0.008$ ), una menor severidad en línea base ( $p=0.024$ ) y un estatus positivo del gen DYT-1 ( $p=0.002$ ).

Para la tortícolis espasmódica se incluyeron 67 pacientes, de los que a 63 se les aplicó ECP del GPi y a 4 del NST. La escala más utilizada fue la Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS). La mejoría promedio observada fue del 48% ( $dt= 41\%$ ), menor en el caso de la evaluación cegada (33.3%) que en de la abierta

(52.3%), pero ni este ni el resto de predictores alcanzaron significación estadística.

En el caso del síndrome de Meige se incluyeron 17 pacientes intervenidos en el GPi. La mejoría promedio fue del 64.3% (dt= 29.5%). Una menor duración de los síntomas alcanzó un valor en el límite de la significación estadística en la predicción de la mejoría ( $p=0.06$ ). Otros 37 pacientes con distonías focales/segmentales tratados en el GPi mostraron una mejoría media del 57.9%, sin que se observaran predictores significativos del efecto.

Dentro de las distonías secundarias, 41 pacientes con distonía tardía (de los que 39 fueron intervenidos en el GPi y 2 en el NST) mostraron una mejoría del 69% (dt=27.1%), con una menor duración de los síntomas ( $p=0.02$ ) y menor severidad en línea base ( $p=0.04$ ) como predictores significativos. En el caso de la parálisis cerebral ( $n=22$ ) la mejoría fue solo del 24% (dt=21.3%). Para el resto de distonías secundarias evaluadas el número de sujetos incluidos en el análisis fue menor a 10.

El MA de datos individuales de Holloway et al. (2006) [23] evaluó la efectividad de la ECP en el tratamiento de distintos tipos de distonía, clasificados según el esquema propuesto por Bressman (1988) y Marsden (1998): primaria hereditaria (DYT-1 positivo y negativo), primaria no hereditaria (idiopática), secundaria hereditaria (neurodegeneración asociada a pantotenato-kinasa -PKAN-, distonía mioclónica familiar, corea de Huntington), secundaria no hereditaria (discinesia tardía, postraumática, lesión de nacimiento, encefalitis, ictus) y primaria no especificada. Se incluyeron 24 estudios con 137 pacientes. El comienzo de la enfermedad se produjo a los 16.7 (dt=15.8) años de media y la edad media en el momento de la cirugía fue de 32 años (dt=16.3). En 128 pacientes la estructura cerebral estimulada fue el GPi, en 8 casos se intervino sobre la porción posterior del núcleo ventral lateral del tálamo (VLp) y en un caso se combinaron ambas intervenciones. El promedio de tiempo de seguimiento fue de 15 meses (dt=14).

Se obtuvo un porcentaje promedio de mejoría en la subescala de movimiento de la BFMDRS del 51.8% (rango: 34%-100%). La estimulación del GPi ofreció mejores resultados que la del VLp (54.1% frente a 10.6%,  $p<0.0001$ ). Las reducciones de las puntuaciones pre-post fueron significativas para todos los tipos de distonía excepto para la producida por encefalitis. Las personas con PKAN ( $p=0.012$ ), discinesia tardía ( $p=0.018$ ), y distonía hereditaria DYT-1 ( $p=0.001$ ) obtuvieron mejores resultados que aquellas con parálisis cerebral. A nivel de

categorías, la distonía primaria hereditaria (67.1% de mejoría) superó significativamente a la secundaria no hereditaria (40.8%,  $p=0.015$ ). Un análisis de regresión mostró que el núcleo estimulado ( $p=0.0001$ ) y la etiología de la enfermedad ( $p=0.013$ ) fueron los únicos predictores significativos del resultado.

Mentzel et al. (2012) [25] meta-analizaron datos individuales pre-post sobre la efectividad de la ECP en el GPi en el tratamiento de la discinesia y/o distonía tardía (DDT) provocadas por la medicación. Se incluyeron 17 estudios con un total de 50 pacientes, de los que 44 tenían un diagnóstico psiquiátrico. La media de tiempo de seguimiento fue de 12 meses ( $dt=16$ ). Se obtuvo una mejoría media según la subescala de movimiento de la BFMDRS del 80.9% (IC 95%: 74.7%-86.6%,  $p<0.0001$ ), del 71.5% (IC 95%: 62.6%-79.3%,  $p<0.0001$ ) en la Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), y del 67.2% (IC 95%: 55.5%-77.2%,  $p<0.0001$ ) en la Extrapyrimal Symptom Rating Scale (ESRS). Ninguna de las covariables analizadas se relacionó significativamente con los efectos obtenidos, tan sólo la edad en el momento de la cirugía se acercó al nivel de significación estadística ( $p=0.07$ ).

Rughani et al. (2013) [24] realizaron un MA sobre la efectividad de la ECP en el tratamiento de la distonía mioclónica. Se incluyeron 10 estudios de un solo caso y 7 series de casos (entre 2 y 10 participantes), resultando en un total de 40 participantes. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 9 años (rango 1-33) y en el momento de la cirugía de 39.5 (rango 8-74). En 27 pacientes se confirmó la mutación en el gen epsilon-sarcoglycan (SGCE), mientras que en 3 el resultado fue negativo. La ECP bilateral se aplicó en el GPi en 27 pacientes, en el núcleo talámico ventrointermedio (VIM) en 2 pacientes, y en 1 se aplicó estimulación unilateral de ambas localizaciones. La duración media del seguimiento fue de 27.2 meses (rango 1-128).

Tras la ECP, se observó una mejoría media en los mioclonos (medida mediante la escala Unified Myoclonus Rating Scale -UMRS-) del 72.6% ( $n=31$ ; IC 95%: 66.6%-78.6%), con el 93.5% de los pacientes mostrando reducciones de más del 50% en las puntuaciones. En el caso de la distonía, medida mediante la subescala de movimiento de la BFMDRS, la mejoría media fue del 52.6% ( $n=33$ ; IC 95%: 41.8%-63.5%), con un 72.7% de los pacientes mostrando reducciones de más del 50%. La diferencia entre ambas mejorías fue significativa ( $p<0.001$ ).

La edad y el sexo de los pacientes no se relacionaron significativamente con los resultados obtenidos. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la cirugía (media de 29.5 años) se relacionó

negativamente con las mejoras en distonía, aunque sin alcanzar significación estadística ( $r = -0.33$ ;  $p = 0.09$ ). La estimulación en el GPi ofreció mejores resultados en distonía que la aplicada en el VIM talámico (60.2% frente a 33.3%,  $p = 0.03$ ). La utilización de microregistros intraoperatorio no se relacionó con mejores resultados.

En 2013, Koy et al. [22] realizaron un MA sobre la efectividad de la ECP en la distonía secundaria debida a parálisis cerebral (PC). Se incluyeron 20 estudios (series de casos, estudios de caso) con un total de 68 pacientes, que en el momento de la operación tenían de media 25.3 años ( $dt = 11.3$ ). En 64 de ellos se aplicó ECP del GPi (bilateral en 60, unilateral en 3, y en 1 unilateral del GPi y del NST contralateral), en 3 la localización fue el núcleo ventralis oralis anterior, y en 1 el ventrolateral. La duración media del seguimiento fue de 12 meses (rango intercuartil: 6-24 meses). La mejoría observada en la escala de movimiento de la BFMDRS ( $n = 64$ ) fue del 23.6% ( $p < 0.001$ ). Cuando se desagregaron los resultados según el tiempo de seguimiento se encontró una mejoría del 21.7% ( $n = 45$ ;  $p < 0.001$ ) en aquellos estudios con seguimiento entre 0 y 6 meses, del 25.2% ( $n = 38$ ,  $p < 0.001$ ) tras 6-12 meses, y del 26.3% ( $n = 22$ ;  $p < 0.001$ ) en los estudios con seguimientos mayores al año. El nivel de severidad en línea base correlacionó negativamente y de forma significativa, aunque con poca intensidad, con el resultado obtenido ( $n = 46$ ;  $r = -0.25$ ,  $p < 0.05$ ). Ninguno de los parámetros de estimulación correlacionó significativamente con el efecto de la ECP, aunque en el caso de la amplitud el valor obtenido se quedó cerca del límite de significación ( $n = 46$ ;  $r = -0.27$ ,  $p = 0.069$ ).

El estudio incorporado en el proceso de revisión externa (posterior al periodo de búsqueda establecido en esta revisión) corresponde a Vidailhet et al. 2013 [26]. Se trata de una revisión sin MA que incluye, entre otros, 9 estudios ( $N = 35$ ) sobre blefaroespasmos y síndrome de Meige que no fueron incluidos en las revisiones comentadas anteriormente por ser publicados con posterioridad. Dichos trabajos mostraron reducciones en la escala de movimiento de la BFMDRS entre 53%-100%, con seguimientos entre 6 y 60 meses (de media), con un beneficio sostenido en aquellos estudios con seguimientos más largos ( $49 \pm 43,7$  meses). En los síntomas concretos de habla y deglución, las mejorías fueron en general de menor intensidad.

### *Discapacidad y calidad de vida*

En el ECA de Kupsch et al. (2006) [53], las puntuaciones en la subescala de discapacidad de la BFMDRS se redujeron un 37.5% en el grupo de



ECP frente a un 8.3% en el de estimulación simulada ( $p < 0.001$ ). Después de que el grupo control pasase a tratamiento activo, a los 6 meses la mejoría pre-post alcanzada para la muestra global fue del 41% ( $p < 0.001$ ), que se mantuvo sin cambios significativos a los 3 y 5 años [54]. En el caso del componente físico de la escala de calidad de vida general SF-36, se observó una diferencia significativa a favor del grupo de ECP a los 3 meses (29.8% de reducción frente al 11.4%,  $p = 0.02$ ), mientras que no se encontraron cambios en el componente mental. Una vez que toda la muestra había recibido estimulación, tras 6 meses el cambio pre-post fue significativo para ambas dimensiones (físico: 31.5%,  $p < 0.001$ ; mental: 8.7%,  $p = 0.01$ ). A los 5 años, la mejoría en el componente físico se mantuvo estable, mientras que la observada en el componente mental no se diferenció significativamente de la reflejada en el estado basal.

Andrews et al. (2010) [21], comunicaron datos de 22 pacientes con distonía primaria generalizada que mostraron mejorías significativas en las subescalas del SF-36 salud general, función física y dolor corporal, pero no se informaron datos numéricos.

Mentzel et al. (2012) [25], observaron un cambio significativo pre-post en la subescala de discapacidad de la BFMDRS (74%; IC 95%: 64%-83.3%,  $p < 0.0001$ ).

Koy et al. (2013) [22], observaron en los primeros 6 meses tras la intervención un empeoramiento del 7.4% ( $n = 39$ ,  $p < 0.001$ ) en la escala de discapacidad de la BFMDRS. Sin embargo, entre los 6-12 meses se obtuvo una mejoría significativa con respecto al estado basal del 6.8% ( $n = 36$ ,  $p < 0.05$ ), y del 10.6 % ( $n = 20$ ,  $p = 0.001$ ) en los estudios que la evaluaron tras un año de seguimiento. Globalmente, la mejoría fue del 9.2% ( $n = 60$ ,  $p < 0.001$ ). Cuatro estudios que incluyeron en total 20 pacientes ofrecieron datos sobre calidad de vida; no se combinaron los resultados debido al uso de diferentes escalas, aunque se encontraron mejorías en la mayoría de los pacientes.

#### IV.2.2.2. Seguridad

##### *Efectos adversos*

Kupsch et al. (2006) [53] encontraron a los 3 meses un 48% de pacientes que sufrieron algún EA (5 en el grupo de ECP y 3 en el de control), y el 8% del total padeció algún EA grave que requirió hospitalización. Entre los 6 meses a 5 años de seguimiento, el 84% de los pacientes presentaron algún efecto adverso. Entre los graves, los

más comunes se relacionaron con complicaciones en el dispositivo de estimulación, seguidos de infecciones subcutáneas. Todos los EAs graves se resolvieron sin secuelas. Entre los EAs no graves, la disartria fue el más frecuente, aunque fue calificada como leve por la mayoría de los pacientes y se resolvió con reprogramación de la estimulación. Todos los EAs acontecidos en los primeros 3 meses y el 66% de los observados posteriormente fueron desarrollados por pacientes con distonía generalizada, mientras que la mayoría de casos de disartria ocurrieron en paciente con distonía segmental.

En Mentzel et al. (2012) [25] de los 50 pacientes incluidos, uno de ellos sufrió un infarto cerebral. La mayoría sufrieron EAs temporales mientras se calibraba la estimulación, que desaparecieron una vez se ajustaron los parámetros. Cinco pacientes tuvieron EAs somáticos o relacionados con el implante.

Koy et al. (2013) [22] encontraron, entre los EAs que pudieron ser inequívocamente atribuidos a pacientes con parálisis cerebral, 13 pacientes que sufrieron los siguientes EAs: rotura del dispositivo de estimulación, letargia, empeoramiento de la distonía, infección, disartria, hemiparesia, dolor subclavicular y mielopatía cervical.

### *Efectos psiquiátricos*

Kupsch et al. (2006) [53] observaron mayores reducciones del nivel de depresión (BDI), ansiedad (BAI) y salud mental general (BPRS) en el grupo de ECP, aunque en ningún caso estos valores alcanzaron la significación estadística. En el análisis pre-post a los 6 meses para toda la muestra, no hubo cambios significativos en la escala de demencia Mattis, BAI ni BPRS, pero sí una mejoría en BDI (31.5%,  $p=0.008$ ) que se mantuvo estable a los 3 y 5 años [54].

En el estudio de Mentzel et al. (2012) [25], en 10 de los 50 pacientes incluidos no hubo diferencias pre-post en la PANSS ni MADRS. En otros 9 pacientes sí se observó una mejoría significativa en la MADRS. De los 17 pacientes incluidos en los estudios en los que no se usaron escalas clínicas un paciente con depresión previa desarrolló un episodio en el año posterior, mientras que otro con esquizofrenia tuvo una recaída psicótica 6 meses después de la intervención.

**Tabla 18. Trastornos del movimiento. Principales características\_ Distonía**

1er autor Año (País)	Diseño. Patología.	Bases de datos consultadas. Periodo de búsqueda.	Criterios selección.	Medidas de resultado.	Nº estudios incluidos. Muestra (N). Edad (media o rango)	Estructura estimulada (objetivo). Parámetros.	Seguimiento
Andrews 2010 (RU)	RS+MA Distonía	PubMed. Periodo: ND.	Inclusión: Estudios publicados en inglés. * Solo se incluyeron en los análisis estadísticos publicaciones que aportaban datos clínicos individuales.  Exclusión: Informes de pacientes con distonía como característica de la EP.	Gravedad de la distonía (BFMDRS, TWSTRS, UDRS, AIMS, Tsui Scale); Calidad de vida relacionada con la salud -mejoras en la salud general, función física y dolor corporal (SF-36).	157 estudios.  N=466 Formas primarias de distonía (n=344); Distonía mioclónica (n=10); Distonías heredodegenerativas (n=19); Distonía secundaria (n=93).  Momento de la cirugía (por grupos): 22.6-56.1; 21.9-35.1; 14-64.5 años.	GPI, tálamo (VIM, VOP, VOA), NST (solo mencionan la muestra por área objetivo de un estudio).  Parámetros: ND.	2 años (n=30 pacientes).  * Comenta que hay pocos estudios con seguimiento a largo plazo (7.5-10 años), que demuestran el beneficio de la técnica.
Holloway 2006 (EE.UU.)	RS+MA Distonía	MEDLINE. 1980-2006.	Inclusión: Artículos que describen la ECP en el tratamiento de la distonía.  Exclusión: ND.	BFMDRS-M.  * Para identificar la etiología de la distonía, los pacientes fueron clasificados según Marsden y Bressman.	24 estudios.  N=137: GPI (n=128); VLP (n=8); GPI+VLP(n=1).  32 ± 16.3 años.	GPI, VLp, GPI+VLp.  130-140 Hz; 1.6-5 V; 110-211 µs.  Sesiones: ND.	ND.
Koy 2013 (Alemania)	RS+MA Distonía secundaria a parálisis cerebral	PubMed. Periodo: ND.	Inclusión: Artículos publicados en inglés, que informan sobre resultados clínicos individuales.	Resultados clínicos posteriores a la ECP (BFMDRS-M y BFMDRS-D,	20 estudios.  N=68.  Momento de la	Cirugía bilateral GPI (n=60, de los que 6 además recibieron	Da resultados seguimiento para todos los estudios, pero sólo informaron

**Tabla 18. Trastornos del movimiento. Principales características\_ Distonía**

1er autor Año (País)	Diseño. Patología.	Bases de datos consultadas. Periodo de búsqueda.	Criterios selección.	Medidas de resultado.	Nº estudios incluidos. Muestra (N). Edad (media o rango)	Estructura estimulada (objetivo). Parámetros.	Seguimiento
			Exclusión: Pacientes con distonía secundaria por otras causas, como enfermedades metabólicas o neurodegenerativas.	BADRS, UDRS, GMFM); Calidad de vida relacionada con la salud (SF-36, EuroQoL, Caregiver Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities Questionnaire, COPM); Efectos adversos según área de estimulación.	cirugía: 25.36 ± 11.3 (5–46) años.	talamotomía unilateral), cirugía unilateral GPI (n=3), cirugía unilateral GPI+ estimulación NST (n=1), estimulación unilateral VOA/VLa (n=1), estimulación VIM/VLp (n=3, de los que recibió ECP del 1 GPI tras estimulación VLp sin éxito).  111.864 Hz (30–180 Hz); 3.261 V (0.8–6.5 V); 167.66 µs (90–450 µs).	el tiempo de 3: a) 6 y 12 meses; b) 12 y 24 meses; c) durante 5 años (sin especificar).
Mentzel 2012 (Países Bajos)	RS+MA  Discinesia y distonía tardía	PubMed, EMBASE.  Periodo: ND.	Inclusión: a) Estudios publicados en inglés, realizados con humanos (Pubmed) y que	Severidad (escalas motoras: BFMDRS, AIMS, ESRs) pre-post	17 estudios.  N=50.	GPI.  Parámetros: ND.	12 meses (media)

**Tabla 18. Trastornos del movimiento. Principales características\_ Distonía**

1er autor Año (País)	Diseño. Patología.	Bases de datos consultadas. Periodo de búsqueda.	Criterios selección.	Medidas de resultado.	Nº estudios incluidos. Muestra (N). Edad (media o rango)	Estructura estimulada (objetivo). Parámetros.	Seguimiento
			<p>sean artículos originales (EMBASE); b) Estudios que informan de la gravedad de los trastornos del movimiento pre-post ECP (medido mediante escalas en pacientes individuales).</p> <p>Exclusión: ND.</p>	<p>ECP; síntomas del estado de ánimo (MADRS para 19 pacientes y BDI para 3 pacientes); Efectos secundarios psiquiátricos (PANSS y MADRS) y no psiquiátricos.</p>			
Rughani 2013 (Canadá)	RS+MA Distonía	MEDLINE, EMBASE (1966-julio 2012) ; American Association of Neurological Surgeons (AANS) abstract center & Congress of Neurological Surgeons (CNS) abstract archive (1997-2011).	<p>Inclusión: Informes y series de casos.</p> <p>Exclusión: ND.</p>	<p>Respuesta a la ECP (mejora relativa por estimulación del GPi vs. VIM); datos demográficos y de tratamiento (sexo, edad en el momento del diagnóstico y de la cirugía, anomalías genéticas, etc.); calificaciones</p>	<p>19 estudios (12 informes de caso único y 7 series de casos).</p> <p>N=40 (series de casos 2-10 pacientes).</p> <p>Momento del diagnóstico: 9.0 (1–33) años. Momento de la cirugía: 39.5 (8–74) años.</p>	<p>GPi, VIM. *La mayoría fueron intervenciones bilaterales.</p> <p>Parámetros: ND.</p>	<p>1-128 meses (media 27.2 meses), incluyendo pre- y post-operatorio.</p>

**Tabla 18. Trastornos del movimiento. Principales características\_ Distonía**

1er autor Año (País)	Diseño. Patología.	Bases de datos consultadas. Periodo de búsqueda.	Criterios selección.	Medidas de resultado.	Nº estudios incluidos. Muestra (N). Edad (media o rango)	Estructura estimulada (objetivo). Parámetros.	Seguimiento
				pre-post operatorio de mioclonus (RMU) y distonía (BFMDRS).			
Vidailhet 2013 (Francia)	RS Distonía	PubMed. Periodo: ND.	Inclusión: Artículos publicados en inglés, que informan sobre resultados clínicos individuales.  Exclusión: Distonía con características parkinsonianas.	Eficacia y seguridad de la ECP-GPi en distonía primaria, distonía mioclónica y distonía tardía (BADRS); calidad de vida (SF-36).	75 estudios (según tablas), 17 sobre blefaroespasmos y síndrome de Meige.  N=54 participantes (blefaroespasmos y síndrome de Meige)  Momento de la cirugía: 45-73 años.	GPi	4 meses-10 años.

ADL = Activities of Daily Life (Actividades de la vida cotidiana); AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale; BADRS= Barry Albright Dystonia Rating Scale; BFMDRS = Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale; BFMDRS-D = Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale Disability; BFMDRS-M = Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale Movement; COPM = Canadian Occupational Performance Measure; ECP = Estimulación Cerebral Profunda; EP = Enfermedad de Parkinson; GMFM = Gross Motor Function Measure; GPi = Globo Pálido Interno; Hz = Hercios; MA = Meta-Análisis; ND = No Disponible; NST = Núcleo Subtalámico; RMU = Unified Myoclonus Rating Scale; RS = Revisión Sistemática; SF-36 = Short Form-36; TWSTRS = Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale; UDRS = Unified Dystonia Rating Scale; V= Voltios; VIM = Núcleo Ventrointermedio del tálamo; VLa = Porción anterior del Núcleo Ventro-Lateral del tálamo; VLp = Porción posterior del Núcleo Ventro-Lateral del tálamo; VOA = Núcleo Ventro-Oralis-Anterior del tálamo; VOP = Núcleo Ventro-Oralis-Posterior del tálamo; µs = Microsegundos.

**Tabla 19. Trastornos del movimiento. Principales resultados y conclusiones\_ Distonía**

1er autor Año (País)	Estructura estimulada (objetivo)	Objetivo	Principales resultados	Conclusiones
Andrews 2010 (RU)	GPI, tálamo (VIM, VOP, VOA), NST.	Evaluar qué pacientes con distonía se pueden beneficiar de la ECP.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los pacientes con formas primarias de distonía, distonía mioclónica, subtipos de distonía heredodegenerativas y distonía tardía tienen una media de mejora mayor al 50% tras la ECP.</li> <li>▪ En pacientes con distonía primaria generalizada, una menor duración de los síntomas (<math>p = 0.008</math>), una puntuación de gravedad inicial más baja (<math>p = 0.024</math>) y un estado positivo del gen DYT1 (<math>p = 0.002</math>) se asociaron de forma independiente con un % significativamente mayor de mejora desde la cirugía.</li> <li>▪ Los pacientes con otras formas de distonía heredodegenerativa y secundaria tienen respuestas variables, haciendo difícil la predicción de la respuesta en futuros pacientes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La ECP ha demostrado ser un tratamiento quirúrgico seguro y eficaz para la distonía médicamente refractaria, siendo el lugar objetivo más favorable el GPI postero-ventral sensorio-motor.</li> <li>▪ Los pacientes con formas primarias de distonía y distonía tardía responden bien, particularmente cuando la cirugía se realiza en una etapa temprana y entre los pacientes con menor discapacidad.</li> </ul>
Holloway 2006 (EE.UU.)	GPI, VLp, GPI + VLp.	Utilizar un MA de todos los casos notificados de ECP en la distonía. Determinar los factores que influyen de manera significativa en los resultados.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BFMDRS-M: 51.8% (rango: 34%-100%) mejoró. Mejores resultados con estimulación GPI (<math>p= 0.0001</math>) vs. VLp.</li> <li>▪ La etiología de la distonía (duración y núcleo estimulado) correlacionó significativamente con BFMDRS-M. No tuvo influencia: edad comienzo distonía, presencia de rasgos asociados, cirugías estereotáxicas previas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La ECP del GPI proporciona mejoría significativa en la puntuación de BFMDRS-M en una gran variedad de trastornos distónicos.</li> </ul>
Koy 2013 (Alemania)	GPI, GPI + talomotomía, GPI + NST, VOA/VLa, VIM/VLp.	Evaluar la respuesta promedio de la ECP en personas con parálisis cerebral diskínética, y aislar los predictores de resultado en una cohorte más grande.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La mayoría de los 20 artículos incluidos eran informes de casos que reflejan una gran variabilidad en la puntuación y la duración del seguimiento.</li> <li>▪ Movimiento (BFMDRS-M): puntuación media de <math>64.94 \pm 25.40</math> en preoperatorio y <math>50.5 \pm 26.77</math> en postoperatorio, con mejoría media del 23.6% (<math>P &lt; 0,001</math>) (seguimiento medio de 12 meses).</li> <li>▪ Discapacidad (BFMDRS-D): puntuación media de <math>18.54 \pm 6.15</math> en preoperatorio y <math>16.83 \pm 6.42</math> en postoperatorio, con mejoría media de 9.2% (<math>p &lt; 0.001</math>). Correlación negativa significativa entre la gravedad de la distonía y el resultado clínico (<math>p &lt; 0,05</math>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La ECP puede ser una opción de tratamiento eficaz para la parálisis cerebral diskínética.</li> <li>▪ Un estudio prospectivo con una gran cohorte, estandarizado, y con un enfoque multidisciplinar, sería útil para evaluar el papel de la ECP en la parálisis cerebral.</li> </ul>

**Tabla 19. Trastornos del movimiento. Principales resultados y conclusiones\_ Distonía**

1er autor Año (País)	Estructura estimulada (objetivo)	Objetivo	Principales resultados	Conclusiones
Mentzel 2012 (Países Bajos)	GPI	Evaluar la eficacia y seguridad (específicamente los efectos adversos psiquiátricos) de la ECP en pacientes con discinesia y distonía tardía inducida por fármacos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BFMDRS: mejoría del 77,5% (IC 95%: 71.4%-83.3%; p &lt;0,000) (pacientes combinados 3-76 meses después de la implantación).</li> <li>▪ De 50 pacientes, uno experimentó exacerbación de la depresión y otro de la psicosis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La ECP parece ser eficaz y relativamente segura para los pacientes con DDT resistentes, y da lugar a pocos efectos secundarios psiquiátricos. Sin embargo, sus resultados deben ser interpretados con precaución porque la mayoría de los datos proceden de informes de casos y ensayos pequeños.</li> </ul>
Rughani 2013 (Canadá)	GPI, VIM.	Evaluar el valor del GPI y del VIM como objetivos de la ECP.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mioclonía: todos los pacientes mostraron mejoras en las puntuaciones (93.5% mejora de al menos 50% en UMRS). Mejoría media: 72,6%.</li> <li>▪ Distonía: 87.9% mejora (72.7% mejora de al menos 50% en BFMDRS). Mejoría media: 52.6%.</li> <li>▪ Las mejoras en las puntuaciones de mioclonías fueron similares para GPI (75.7%) y VIM (70.4%, p = 0.27). Sin embargo, las mejoras en las puntuaciones de distonía fueron mayores con GPI (60.2%) que con VIM (33.3%; p =0.03).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aunque ambos objetivos logran mejoras similares en mioclonías, la estimulación GPI puede ser una diana preferida, ya que puede alcanzar mayores mejoras en la distonía, en comparación con la estimulación VIM.</li> </ul>

BFMDRS = Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale; BFMDRS-D = Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale Disability; BFMDRS-M = Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale Movement; DDT = Distonía tardía; ECP = Estimulación Cerebral Profunda; GPI = Globo Pálido Interno; MA = Metanálisis; NST = Núcleo Subtalámico; UMRS = Unified Myoclonus Rating Scale; VIM = Núcleo Ventrointermedio del tálamo; VLa = Porción anterior del Núcleo Ventro-Lateral del tálamo; VLP = Porción posterior del Núcleo Ventro-Lateral del tálamo; VOA = Núcleo Ventro-Oralis-Anterior del tálamo; VOP = Núcleo Ventro-Oralis-Posterior del tálamo.



### IV.2.2.3. Coste-efectividad

Se identificó una evaluación económica del Reino Unido que tenía como objetivo examinar el coste-utilidad y el coste-beneficio de la utilización de la ECP, en pacientes con distonía, en el ámbito hospitalario [32]. Se trata de un estudio comparativo pre-post en dos centros hospitalarios en los que el mismo cirujano llevó a cabo las intervenciones a los 26 pacientes incluidos en la muestra (Tabla 20). Los autores no informan sobre el método de muestreo utilizado ni sobre las características demográficas de los pacientes incluidos finalmente en la muestra. Es relevante la omisión de un comparador en el análisis de evaluación económica así como la no realización de ningún análisis de sensibilidad lo que limita la validez externa de este estudio.

La principal medida de resultado considerada es la utilidad del paciente (medida con la escala visual del EQ-5D administrado antes) así como la propia disponibilidad a pagar (DAP) de los pacientes, parámetro que utilizan los autores para calcular el beneficio neto de la ECP. La perspectiva del análisis no queda clara aunque parece que los únicos costes relevantes que se incluyen son los hospitalarios. Las fuentes de los costes unitarios empleados no se informaron.

En el análisis de efectividad, la utilidad media resultante fue de 29,0 (23,3) antes de la intervención y de 76,2 (16,6) después de la misma. El incremento de la utilidad resultó estadísticamente significativo ( $p < 0,01$ ). Para la evaluación económica se estimó una ganancia media de 0,94 QALYs para la ECP y una DAP media de 20.000 libras. El coste incremental de la ECP fue de 33.980 libras por QALY ganado.

Los autores concluyen que la ECP puede ser una estrategia coste-efectiva en pacientes con distonía y enfatizan sobre el hecho de que los pacientes que presentan estos síntomas son relativamente jóvenes por lo que el ahorro en costes asociados a la inmediata reincorporación al mundo laboral, es sustancial y se debe tener en cuenta. Aunque los resultados de este estudio sugieren que la ECP es una alternativa de tratamiento efectiva y eficiente en pacientes con distonía, dadas las limitaciones encontradas en este estudio, estas conclusiones deben tomarse con cautela.

**Tabla 20. Características de la Evaluación Económica incluida\_Distonía**

Estudio	País	Financiación	Tipo de análisis / estudio	Alternativas en comparación	Características de la población	Perspectiva del análisis	Horizonte temporal	Descuento	Medidas de efectividad	Costes considerados	Moneda y año	Resultado: RCEI principales	€ 2012 (*)
Yianni et al. 2005	RU	Medical Research Council (RU)	ACU ACB	ECP bilateral del GPI	Cohorte retrospectiva de 26 pacientes que habían sido sometidos a ECP	Sistema Nacional de Salud (National Health Service of Great Britain)	2 años	No se indica	AVAC DAP de los pacientes	CD sanitarios	£ 2003	33.980 £/AVAC	47.281

ACB: Análisis coste-beneficio; ACU: Análisis coste-utilidad; AVAC: Año de vida ajustado por calidad; CD: Costes directos; DAP: Disponibilidad a pagar de los pacientes; ECP: Estimulación cerebral profunda; GPI = Globo Pálido Interno. (\*) Conversión a euros de 2012 aplicando el deflactor del PIB y la paridad del poder adquisitivo consultados en The World Economic Outlook (WEO) database [base de datos en Internet]. [Washington?]; The International Monetary Fund; 2013 [Acceso: 1 de junio de 2013]. Disponible en: <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2013/01/weodata/index.aspx>

### IV.2.3. Temblor Esencial

Se ha incluido 1 RS sin MA [27] y no se ha identificado ninguna evaluación económica ni estudio de costes sobre la ECP para tratar el Temblor Esencial. Dado que la única RS obtenida incluye solamente series de casos y han transcurrido tres años desde su publicación, se describirán también otras tres series de casos publicadas posteriormente, que aportan información sobre beneficios motores, supresión de la medicación y calidad de vida.

A continuación se describen los principales resultados sobre la eficacia, efectividad y seguridad de la ECP (Tabla 21 y Tabla 22).

#### IV.2.3.1. Eficacia y Efectividad

##### *Reducción del temblor*

Flora et al. (2010) [27], realizaron una RS sobre la efectividad y seguridad de la ECP en la reducción del temblor esencial. Se incluyeron 17 estudios (series de casos) con un total de 433 pacientes, cuya edad media en el momento de la cirugía fue de 60-73.8 años. El seguimiento estuvo entre 3-42 meses, y el número de pérdidas al final del seguimiento fue de 96. En todos los casos la intervención se efectuó en el tálamo, aunque no se especifica la subestructura concreta. Los estudios se dividieron entre aquellos que compararon los resultados con el estimulador activado o apagado post-intervención (12 estudios), y aquellos que ofrecían cambios pre-post (5 estudios, aunque solo se consideraron tres en el análisis de efectividad). Dentro del primer grupo, 10 estudios ofrecieron datos sobre la Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (FTM); los resultados mostraron consistentemente una mejoría significativa cuando el estimulador estaba activado comparado con estado off. De estos 10 estudios, 7 ofrecieron datos del estado basal y en 6 de ellos el cambio pre-post fue significativo. La estimulación bilateral fue más efectiva que la unilateral.

En el caso de los tres estudios que sólo informaron de cambios pre-post (n= 54), se obtuvieron mejorías significativas en la FTM en los tres casos (45.4%-75.8%).

Posteriormente a la publicación de esta RS. Favilla et al. (2013) [55] evaluaron a 28 pacientes intervenidos en el núcleo ventral intermedio del tálamo (NVI) (19 unilateral y 9 bilateralmente) entre 2002 y 2012, con

puntuaciones en la FTM y con al menos 36 meses de seguimiento. Se comparó el rendimiento motor con el estimulador activado o apagado a los 12 y 36 meses, según la TRS. La diferencia fue significativa tanto para el grupo unilateral como el bilateral ( $p < 0.05$  en todos los casos), y las ganancias observadas a los 12 meses se mantuvieron a los 36.

Oliveira et al. (2012) [56] evaluaron a 26 pacientes intervenidos en el NVI tras fracaso farmacológico en el control del temblor, de los cuales 12 (46%) habían sido operados más de 48 meses atrás. Aunque la evaluación se realizó mediante cuestionarios enviados por correo (y algunos de ellos implicaban la valoración retrospectiva, antes de la cirugía, del rendimiento motor y la calidad de vida), se obtuvo una medida objetiva mediante la prueba de dibujo de la FTM con el estimulador activado o tras tenerlo desactivado durante una noche. La diferencia fue significativamente favorable al estado "on" (mediana de 3-5 puntos en una escala de 12,  $p < 0.0001$ ). Ni la edad, sexo, tiempo desde la cirugía, duración de la enfermedad o bilateralidad del implante se relacionaron significativamente con el efecto obtenido.

Shih et al. (2013) [57] llevaron a cabo un estudio retrospectivo para calcular el tiempo medio transcurrido hasta que se realiza una reprogramación del estimulador a causa de una pérdida del beneficio proporcionado por la ECP, percibido tanto por los pacientes como mediante evaluación clínica. Se analizaron los datos de 45 pacientes que fueron intervenidos en el NVI (24 unilateralmente y 21 bilateralmente), con un tiempo medio de seguimiento de 55.9 meses (rango 12-152). Treinta y tres pacientes (73.3%) reportaron una pérdida de resultados, en un tiempo medio de 18.8 meses (rango: 3-75). El porcentaje de mujeres que reportaron pérdida de beneficio fue significativamente mayor que el de hombres (OR: 5.25, IC 95%: 1.18-23.2). El resto de predictores (edad, duración de la enfermedad, severidad del temblor, presencia de temblor de cabeza o de la voz, historia familiar de temblor) no se relacionó significativamente con el efecto obtenido.

### *Supresión de la medicación*

Favilla et al. (2013) [55] observaron que a los 36 meses tras la ECP, ningún paciente en el grupo bilateral seguía tomando medicación contra el temblor, frente a un 42% del grupo unilateral ( $p = 0.02$ ). Analizados por separado, la reducción del número de pacientes que tomaban primidona en el grupo unilateral (53% en el estado basal) fue significativa a los 12 y 36 meses (21% y 16% respectivamente), y lo mismo ocurrió para el

grupo bilateral (44% en el estado basal, 0% a los 12 y 36 meses). En el caso de los beta-bloqueantes y benzodiazepinas, se observó una reducción en el caso del grupo bilateral (del 33% al 0% y del 11% al 0% a los 36 meses, respectivamente), aunque esta diferencia no fue significativa; en el grupo unilateral, estas clases de medicamentos no vieron reducido su uso a los 36 meses, pues se obtuvo el mismo porcentaje de pacientes que los tomaban en el caso base (32% y 16% para beta-bloqueantes y benzodiazepinas, respectivamente).

### *Calidad de vida*

Seis estudios en Flora et al. (2010) [27] evaluaron el funcionamiento en las actividades de la vida diaria, y todos observaron mejoras con el estimulador activado en comparación a desactivado. Tres de ellos evaluaron esta variable en el estado basal y todos observaron mejorías pre-post. En ningún caso se detallan los porcentajes de mejoría ni los valores de significación.

Oliveira et al. (2012) [56] observaron una mejoría significativa al comparar la estimulación “on/off” en la puntuación acumulada de un subgrupo de escalas de actividades de la vida diaria de la FTM: “comer y beber”, “vestirse” y “comunicación” (mediana: 15.5, IC 95%: 11-23.5, en una escala de 12 a 60). Al comparar la puntuación del estado basal (valorada retrospectivamente por los pacientes en el seguimiento) con la estimulación “on” en 11 de las subescalas de la FTM (incluidas las tres anteriores), la diferencia fue de 33 puntos (mediana; IC 95%: 21-42) en una escala de 42 a 210, y al nivel de subescalas todas las mejorías fueron significativas. Considerándose una diferencia de 15 puntos como clínicamente significativa, 16 de 20 (80%, IC 95%: 58%-91%) pacientes lograron dicha mejoría pre-post. No se observaron predictores significativos del efecto en ningún caso.

### IV.2.3.2. Seguridad

#### *Efectos adversos*

Entre los EAs calificados de graves, Flora et al. (2010) [27] observaron 4 casos de distonía (0.93%), 3 de ictus (0.7%, uno de ellos producto de una hemorragia durante la operación que provocó hemiparesia) y 1 caso leve de síncope (0.23%). Entre el resto de EAs, destacaron un 18.8% de casos de parestesia, 8.8% de disartria, 7% de dolor de cabeza, 3.9% de

desequilibrio, 3.02 de paresia y 2.1% de problemas en la marcha. Entre los EAs psicológicos, se encontró un 1.2% de depresión, 0.9% de pensamiento anormal, 0.47% de alucinaciones y un 0.23% de casos ansiedad.

**Tabla 21. Trastornos del movimiento. Principales características\_ Temblor Esencial**

1er autor Año (País)	Diseño. Patología.	Bases de datos consultadas.  Periodo de búsqueda.	Criterios selección.	Medidas de resultado.	Nº estudios incluidos.  Muestra (N).  Edad (media o rango)	Estructura estimulada (objetivo).  Parámetros.	Seguimiento
Flora 2010 (Australia)	RS  Temblor Esencial	AustHealth, (Australian, Medical Index, APAIS Health, CINAHL, Cochrane Library, Current contents connect, EMBASE, MEDLINE, PubMed, Web of science), Science Citation Index Expanded.  1990-agosto 2007.	Inclusión: a) Artículos que evalúan la seguridad y eficacia de la ECP para tratar el temblor esencial; b) ECAs.  Exclusión: ND.	Seguridad y eficacia.	17 estudios (12 on/off + 5 pre/post).  N=430. on/off (n=274); pre/post (n=156).  60-73.8 años.	Menciona algunos estudios con estimulación VIM previa.  Parámetros: ND.	3-72 meses (media = 12.5-27 meses). Sólo 3 estudios hacen seguimiento >3 años.

ECP = Estimulación Cerebral Profunda; ECA = Ensayo Controlado Aleatorizado; ND = No Disponible; RS= Revisión Sistemática; VIM = Núcleo Ventrointermedio del tálamo.

**Tabla 22. Trastornos del movimiento. Principales resultados y conclusiones\_ Temblor Esencial**

1er autor Año (País)	Estructura estimulada (objetivo)	Objetivo	Principales resultados	Conclusiones
Flora 2010 (Australia)	VIM previa.	Evaluar la seguridad y eficacia de la ECP para tratar el temblor esencial.	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Efectividad ECP: a) p valor varía de 0.001 a 0.0001 (antes/después); b) mayor mejoría con dispositivo en "on" (on/off).</li><li>▪ Seguridad: 303/430 pacientes con eventos adversos, generalmente leves y reversibles ajustando parámetros: síncope (n=1); accidente cerebro-vascular (n=4, de los que uno dejó secuela hemiparética); distonía (n=4, uno permanente); asociados al movimiento (desequilibrio, descoordinación, paresia, trastornos de la marcha, debilidad facial, dispraxia, astenia, hipertonia, fracturas óseas); psicológicas (depresión, ansiedad, alucinaciones); otras (cefalea, disartría, diplopía, déficit de atención/cognitivo, dificultad para hallar las palabras, ahogo, somnolencia, rotura de cable y migración del electrodo y eritema transitorio en la incisión).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ La ECP puede ser un tratamiento efectivo y seguro para el temblor esencial, aunque en la mayoría de los resultados los efectos son seguros a corto plazo.</li></ul>

ECP = Estimulación Cerebral Profunda; VIM = Núcleo Ventrointermedio del tálamo.



## IV.2.4. Temblor (Esclerosis Múltiple)

Se ha incluido 1 RS con MA de datos individuales procedentes de series de casos o informes únicos [28]. No se ha identificado ninguna evaluación económica ni estudio de costes.

A continuación se describen los principales resultados sobre la eficacia, efectividad y seguridad de la ECP para el tratamiento de los temblores asociados a la Esclerosis Múltiple (Tabla 23 y Tabla 24).

### IV.2.4.1. Eficacia y Efectividad

#### *Supresión del temblor*

Jeyalan et al. (2012) [28] realizaron un MA de datos individuales sobre la efectividad de la ECP a la hora de reducir el temblor en la Esclerosis Múltiple (EM), a partir de series de casos o informes de caso único. Se incluyeron 28 estudios con un total de 151 pacientes. En 16 estudios la estructura cerebral intervenida fue el NIV del tálamo, mientras que en el resto de estudios se estimularon otras zonas como los núcleos ventrocaudal (VC), ventral oralis anterior y posterior (VOA y VOP), ventrolateral (VL) o el NST. En 16 estudios el implante se realizó unilateralmente, en 4 bilateralmente y en el resto de estudios no se especifica. El período de seguimiento estuvo entre 2 meses y una media de 5.2 años. Las medidas de resultados más frecuentemente utilizadas fueron la Fahn-Tolosa-Martin Rating Scale (FTM), la Tremor-Clinical Rating Scale (TCRS), o la Bain-Finchley Tremor Scale, aunque los resultados se ofrecen en términos de porcentaje de pacientes que obtuvieron algún grado de supresión del temblor sin especificar la escala utilizada en cada caso.

En la mayoría de estudios la supresión inicial del temblor fue del 100%, atribuida a un efecto de “microtalamía”. Al final del seguimiento, de los 115 pacientes sobre los que se ofrecen datos de beneficio obtenido en la supresión del temblor, en el 85.2% de los casos se obtuvo algún grado de reducción. En los estudios con seguimientos mayores a un año, este porcentaje fue del 69.1%.

#### *Calidad de vida*

Jeyalan et al. (2012) [28], encontraron un 75% de pacientes (de un total de 80 sobre los que se ofrecieron datos sobre esta variable) que lograron una mejora funcional en las actividades de la vida diaria tras la ECP. De ellos, el 65% informó haber mantenido el beneficio funcional durante un periodo medio de más de un año.

#### IV.2.4.2. Seguridad

##### *Efectos adversos*

Se documentaron 4 casos (2.6%) de hematoma intracerebral; dos de ellos (hematoma talamocapsular) presentaron déficits hemiparéticos al año, mientras que otro desarrolló una disartria temporal. Aparte de este último, otros 4 pacientes mostraron disartria permanente de leve a severa (en un caso se trató del empeoramiento de una disartria ya existente) mientras que otros 4 casos desarrollaron una disartria temporal que desapareció a los 3 meses. Un paciente mostró déficit de memoria tras la ECP. El 3.9% de pacientes padecieron infección en la zona del implante [28].

La exacerbación de la EM se informó en 8 pacientes (5.3%), 5 de ellos en el primer mes; 3 respondieron a esteroides intravenosos. La ocurrencia de convulsiones se dio en el 5.6% de los pacientes. Una minoría de pacientes padeció efectos transitorios como hemiparesia, monoparesia, diplopia, dificultades para tragar o control intestinal anormal. Algunos pacientes (no se especifica el número) desarrollaron secuelas crónicas como hemiparesia, rasgos atáxicos o astenia [28].

##### *Efectos neuropsicológicos*

En un número pequeño de estudios se realizaron evaluaciones neuropsicológicas sin resultados significativos. Sin embargo, en un estudio (n=4) se observó una afectación de la fluencia verbal con la ECP del VIM talámico izquierdo mientras que la del VIM derecho afectó el rendimiento espacial. Otro estudio (n=2) informó de afectación de la memoria episódica tras la ECP del lado izquierdo [28].

**Tabla 23. Trastornos del movimiento. Principales características\_ Temblor asociado a la Esclerosis Múltiple (EM)**

<b>1er autor Año (País)</b>	<b>Diseño. Patología.</b>	<b>Bases de datos consultadas.  Periodo de búsqueda.</b>	<b>Criterios selección.</b>	<b>Medidas de resultado.</b>	<b>Nº estudios incluidos.  Muestra (N).  Edad (media o rango).</b>	<b>Estructura estimulada (objetivo).  Parámetros.</b>	<b>Seguimiento.</b>
Jeyalan 2012 (RU)	Revisión cualitativa y cuantitativa.  Temblor (EM)	MEDLINE (1966-marzo 2011), EMBASE (1988-marzo 2011), Google Scholar.	Inclusión: a) Pacientes con diagnóstico de EM, con temblor de cualquier grado, que recibieron ECP, con evaluación pre y post quirúrgica del temblor; b) Estudios de poblaciones mixtas con temblor causado por otras enfermedades como EP y temblor esencial.  Exclusión: Estudios que no cumplieran los criterios de inclusión, tenían datos insuficientes o estaban duplicados.	Grado de temblor (FTM, TCRS, Bain-Finchley); beneficio obtenido por los pacientes (guías de evaluación de la capacidad funcional- cuestionarios o comentarios generales del paciente sobre la cirugía); evaluación neuropsicológica; resonancia magnética post-quirúrgica.	28 estudios.  N=151.  23-42 años.	Electrodo unilateral en VIM (mayoría estudios); bilateral en VIM (4 estudios); subtálamo (2 estudios); tálamo (5 estudios).  Parámetros: ND.	2 meses-5.2 años.

ECP = Estimulación Cerebral Profunda; EM = Esclerosis Múltiple; EP = Enfermedad de Parkinson; FTM = Fahn-Tolosa-Martin Tremor Rating Scale; ND = No Disponible; TCRS = Tremor-Clinical Rating Scale; VIM = Núcleo Ventrointermedio del tálamo.

**Tabla 24. Trastornos del movimiento. Principales resultados y conclusiones\_ Temblor asociado a Esclerosis Múltiple (EM)**

1er autor Año (País)	Estructura estimulada (objetivo)	Objetivo	Principales resultados	Conclusiones
Jeyalan 2012 (RU)	VIM, tálamo, subtálamo.	Evaluar la eficacia y seguridad de la ECP en la supresión del temblor en pacientes con EM.	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ En mayoría estudios: reducción del temblor en el 100% de los casos el primer año (efecto "microtalamotomía") y en el 69.1% a partir del año.</li><li>▪ Efectos secundarios: hematomas (n=4) con secuelas hemiparéticas al año; disartria transitoria (n=4); infección de herida quirúrgica (n=6); deterioro de memoria (n=1); exacerbación de la EM (n=8); convulsiones (5.6% de los estudios); parestesias. En minoría de pacientes: diplopia, disfagia, trastornos vesicales, secuelas hemiparéticas, ataxia y astenia.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ La ECP es eficaz en el alivio del temblor en pacientes con EM.</li><li>▪ Los beneficios obtenidos dependen de la estimulación a largo plazo y de la implicación de los pacientes.</li><li>▪ La región subtalámica es una región-objetivo más eficaz que VIM.</li><li>▪ A pesar de los beneficios deben sopesarse los riesgos de su utilización.</li></ul>

ECP = Estimulación Cerebral Profunda; EM = Esclerosis Múltiple; VIM = Núcleo Ventrointermedio del tálamo.

## IV.2.5. Tics (Síndrome de Tourette)

Se ha incluido 1 RS sin MA [34] y no se ha identificado ninguna evaluación económica ni estudio de costes para el tratamiento de los tics con la ECP.

A continuación se describen los principales resultados sobre la eficacia, efectividad y seguridad de la ECP para el tratamiento de los tics asociados al síndrome de Tourette (Tabla 25 y Tabla 26).

### IV.2.5.1. Eficacia y Efectividad

#### *Reducción de los tics*

Pansaon et al. (2012) [34] realizaron una RS sobre la efectividad de la ECP en la reducción de los tics asociados al síndrome de Tourette. Se incluyeron 44 artículos referidos a 36 estudios (n= 121). La estructura más frecuentemente estimulada fue el tálamo (intersección entre núcleo centromedial, sustancia periventricular y núcleo oralis ventral interno, complejo ventromediano parafascicular) aunque también se ha intervenido sobre el GPi (regiones motora posteroventrolateral, límbica anteromedial), rama anterior de la cápsula interna y núcleo accumbens, o núcleo subtalámico. Treinta y dos estudios consistieron en series de casos y estudios de caso único, mientras que 4 de ellos fueron estudios cruzados donde en los mismos sujetos se comparó de manera aleatorizada la respuesta con el estimulador activado o apagado, o la estimulación de distintas estructuras por separado o combinadamente. En estos 4 estudios comparativos (n=17), se obtuvo una amplia variabilidad en la reducciones pre-post de las puntuaciones individuales en la Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS), entre 16% y 90%, según la zona estimulada (o combinación de ellas). Asimismo se observaron diferencias significativas en la comparación on/off. El resto de estudios muestra también resultados variables, obteniéndose en algunos casos importantes reducciones de los tics (rango: 50%-80%) en seguimientos de 1 año o más.

### IV.2.5.2. Seguridad

#### *Efectos adversos*

No se registró ningún fallecimiento. No se ofrecen datos numéricos sobre EAs, aunque se menciona la ocurrencia de los siguientes: náuseas, parestesia, letargo, disfunción sexual, vértigo, mutismo, disartria leve, hipertensión, hematoma intracerebral, infecciones, complicaciones debido a mal funcionamiento o rotura del dispositivo de estimulación [34].

**Tabla 25. Trastornos del movimiento. Principales características. Tics asociado al Síndrome de Tourette**

1er autor Año (País)	Diseño. Patología.	Bases de datos consultadas.  Periodo de búsqueda.	Criterios selección.	Medidas de resultado.	Nº estudios incluidos.  Muestra (N).  Edad (media o rango).	Estructura estimulada (objetivo).  Parámetros.	Seguimiento.
Pansaon 2012 (RU)	RS  SGT.	EMBASE, MEDLINE, PsycINFO + Google Scholar, the Cochrane Library, referencias manuales.  Desde 1999.	Inclusión: a) Artículos que informaron efectos de la ECP en pacientes con diagnóstico de SGT; B) Estudios originales o series de casos en humanos y publicados en inglés.  Exclusión: ND.	Reducción de los tics (YGTSS, RVBTRS).	123 estudios.  N=36.  Datos disponibles para 86 pacientes: 26-50 años (n=60); 16-20 años (n=10); 21-25 años (14); >50 años (n=2).	Tálamo (intersección entre CM, SPV, VOI, CM-PF VOA) (mayoría estudios); otros: GPi, ALIC y NA, NST.  120-185 Hz; 1.5-7 V; 60-450 $\mu$ s.	3-120 meses.

ALIC = Extremidad Anterior de la Cápsula Interna; CM = Núcleo Centromedio; CM-PF = Complejo Centromedio-Parafascicular; ECP = Estimulación Cerebral Profunda; GPi = Globo Pálido Interno; Hz = Hercios; NA = Núcleo Accumbens; ND = No Disponible; NST = Núcleo Subtalámico; RS= Revisión Sistemática; RVBTRS = Rush Video-Based Tic Rating Scale; SGT = Síndrome de Gilles de la Tourette; SPV = Sustancia Periventricular; V = Voltios; VOA = Núcleo Vento-Oralis-Anterior del tálamo; VOI = Núcleo Vento-Oralis-Interno del tálamo; YGTSS = Yale Global Tic Severity Scale;  $\mu$ s = Microsegundos.

**Tabla 26. Trastornos del movimiento. Principales resultados y conclusiones\_ Tics asociado al Síndrome de Tourette**

1er autor Año (País)	Estructura estimulada (objetivo)	Objetivo	Principales resultados	Conclusiones
Pansaon 2012 (RU)	Tálamo (intersección entre CM, SPV, VOI, CM-PF, VOA), GPi, ALIC, NA, NST.	Establecer qué pacientes con SGT deberían ser tratados con ECP y qué zonas objetivo son las mejores.	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Los mejores candidatos con SGT para someterse a ECP son: a) pacientes con deterioro significativo en síntomas de tics (<math>\geq 35/50</math> YGTSS severidad tics; <math>\geq 1/\text{min}</math> frecuencia tics); b) pacientes resistentes a tratamientos convencionales.</li><li>▪ Estimulación talámica, palidal, capsular y accumbens: mejoras clínicas significativas en severidad de los tics y síntomas relacionados.</li><li>▪ ECP talámica vs. palidal: la última generó consistente mayor reducción de los tics (particularmente con estimulación mGPi).</li><li>▪ Estimulación tálamo medio demostró algo de superioridad respecto al control de los tics vs. estimulación ALIC/NA en ensayos comparativos paralelos y transversales.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ No existe un claro consenso sobre qué pacientes con SGT podrían ser tratados con ECP y qué zonas cerebrales son las mejores para abordar, debido a la variabilidad de pacientes tratados, zonas objetivo empleadas y escalas de resultado aplicadas.</li><li>▪ Los resultados sugieren que en la práctica clínica la ECP sólo debería considerarse en pacientes adultos con SGT grave y resistentes al tratamiento.</li></ul>

ALIC = Extremidad Anterior de la Cápsula Interna; CM = Núcleo Centromedial; CM-PF = Complejo Centromedial-Parafascicular; ECP = Estimulación Cerebral Profunda; GPi = Globo Pálido Interno; mGPi = Región motora postero-ventro-lateral; NA = Núcleo Accumbens; NST = Núcleo Subtalámico; SGT = Síndrome de Gilles de la Tourette; SPV = Sustancia Periventricular; VOA = Núcleo Ventro-Oralis-Anterior del tálamo; VOI = Núcleo Ventro-Oralis-Interno del tálamo; YGTSS = Yale Global Tic Severity Scale.



## IV.2.6. Trastornos Psiquiátricos

Se han incluido 2 RS sin MA [29,30] y no se ha identificado ninguna evaluación económica ni estudio de costes para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos.

A continuación se describen los principales resultados sobre la eficacia, efectividad y seguridad de la ECP para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos (Tabla 27 y Tabla 28).

### IV.2.6.1. Eficacia y Efectividad

La única RS sobre efectividad de la ECP en trastornos psiquiátricos ha sido la RS de Lakhan et al. (2010) [30], que se centra en el trastorno obsesivo-compulsivo y depresión resistente al tratamiento. No se realizó MA y en la descripción de resultados sólo se ofrece el porcentaje de pacientes que mejoró o se recuperó, pero no se hacen explícitos los criterios en los que se basan dichos resultados, ya sean evaluaciones clínicas o determinado porcentaje de reducción (o reducción por debajo de una puntuación preestablecida) en las puntuaciones de las escalas utilizadas. En todos los estudios los resultados se evaluaron tras la intervención, comparando los resultados con el estimulador activado y apagado.

En el caso del trastorno obsesivo-compulsivo se incluyeron 9 estudios (7 series de casos y 2 estudios de un solo caso) con un total de 58 pacientes (los dos estudios mayores tenían 18 y 10 pacientes). Las localizaciones estimuladas fueron la rama anterior de la cápsula interna en 6 estudios (en uno de ellos también el núcleo dorsomedial del tálamo y en otro también la cápsula ventral/estriado ventral), y el pedúnculo talámico inferior, núcleo accumbens derecho y núcleo subtalámico respectivamente en los 3 estudios restantes. El seguimiento fue de 21-39 meses en 7 estudios, y de 3 y 10 meses en los 2 restantes. La escala más utilizada fue la Y-BOCS. De los 50 pacientes con datos al final del seguimiento, 31 (62%) mejoraron y 10 (20%) se recuperaron [30].

En el caso de la depresión resistente al tratamiento, se incluyeron 7 estudios (n=67), de los que 3 tenían 21, 20 y 15 participantes respectivamente. La ECP se aplicó sobre el giro cingulado en 2 estudios, pedúnculo talámico inferior en 2 estudios, cápsula ventral/estriado ventral y núcleo subtalámico en 2 estudios respectivamente, mientras que el restante no informó la zona de estimulación. El seguimiento fue de 6-24 meses. Las escalas utilizadas

fueron la HDRS, BDI y MADRS. Doce pacientes mejoraron (20.1%, todos pertenecientes al mismo estudio) mientras que 22 (37.9%) se recuperaron.

#### IV.2.6.2. Seguridad

##### *Efectos adversos*

Lakhan et al. (2010) [30] informaron sobre EAs a partir de 3 estudios de TOC: en uno de ellos (n=18) se observaron 15 eventos graves (incluyendo una hemorragia cerebral) y 22 EAs menores. En otro estudio (n=10) se documentaron convulsiones, hipomanía, y recaída por fallo de la batería, mientras que en otro estudio se comunicó un caso de mareo leve.

##### *Efectos neurocognitivos*

Bergfeld et al. (2013) [29] realizaron una RS sobre los efectos cognitivos de la ECP en pacientes con trastornos psiquiátricos primarios según el DSM. Se incluyeron 26 estudios con un total de 130 pacientes con síndrome de Tourette, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastorno depresivo mayor, enfermedad de Alzheimer, obesidad, adicción a la heroína o esquizofrenia comórbida con TOC (en estos tres últimos casos se incluyeron tan solo 3 estudios respectivos de un solo caso que no serán descritos). No se ofrecen resultados numéricos, solamente si hubo empeoramiento, mejoría o ausencia de cambios.

Se incluyeron 9 estudios sobre el síndrome de Tourette (n= 37 sujetos), el mayor de ellos con 15 pacientes y el resto de 1-6. Se aplicó la ECP bilateral sobre el tálamo en 6 estudios, sobre el GPi en 2, y en ambas estructuras en 1. El seguimiento fue de 6-24 meses en 8 estudios y de 6 y 10 años en los 2 pacientes de 1 estudio. Tres pacientes mostraron un empeoramiento (en memoria verbal, fluencia verbal, flexibilidad cognitiva), en 4 se observaron mejorías (en inteligencia, funcionamiento motor, flexibilidad cognitiva, funcionamiento visoespacial) y en 4 estudios no se observaron cambios [29].

Los 8 estudios sobre TOC incluyeron 56 pacientes, que recibieron estimulación bilateral en el núcleo accumbens (3 estudios), la rama anterior de la cápsula interna (2 estudios), el pedúnculo talámico inferior, cápsula ventral/estriado ventral y núcleo subtalámico respectivamente en los 3 restantes. El seguimiento fue de 6-12 meses. Se observaron

mejorías en 3 estudios (atención, flexibilidad cognitiva, memoria verbal y visual, velocidad motora, memoria de trabajo) y ausencia de cambios en el resto [29].

Para el resto de trastornos, la muestra acumulada en cada uno de ellos no supera los 20 participantes. Se observaron mejorías en todos los casos con trastorno depresivo mayor (5 estudios, n=18) [29].

**Tabla 27. Trastornos psiquiátricos. Principales características.**

1er autor Año (País)	Diseño. Patología.	Bases de datos consultadas.  Periodo de búsqueda.	Criterios selección.	Medidas de resultado.	Nº estudios incluidos.  Muestra (N).  Edad (media o rango).	Estructura estimulada (objetivo).  Parámetros.	Seguimiento.
Bergfeld 2013 (Países Bajos)	RS  SGT, TOC y depresión.	PubMed, EMBASE, ISI Web of Science.  Hasta septiembre 2012.	Inclusión: a) Estudios originales con humanos, publicados en inglés; b) ECP en pacientes psiquiátricos (según DSM-IV), en los que se haya usado al menos un test neuropsicológico pre-post cirugía.  Exclusión: ND.	MMSE, Standard Progressive Matries, Flu, CFR, TMT, Sim, DSST, DiSp, WAIS, Stroop, ToL, AVLT, WMS-R, BVRT, D-KEFS.	26 estudios.  N=121: SGT (n=37); TOC (n=56); depresión (n=28).  Edad: ND.	- SGT: tálamo, GPi, CM-PF. - TOC: NST, CI del estriado ventral, cíngulo anterior de la CI, NA, pedúnculo talámico inferior. - Depresión: cápsula ventral/estriado ventral, NA, giro subcalloso, pedúnculo talámico inferior, habénula.  Parámetros: ND.	1 mes-10 años.
Lakhan 2010 (EE.UU.)	RS  TOC y DRT.	MEDLINE vía PubMed.  Hasta mayo 2009.	Inclusión: Ensayos clínicos realizados en humanos, o revisiones que estudian la eficacia de la ECP en TOC y DRT.  Exclusión: Artículos que midieran sólo cambios físicos o efectos transitorios.	Eficacia de la ECP (POMS, BPRS, Y- BOCS, HDRS, GAF, MADRS, MINI, BDI).	17 estudios.  N=125 TOC (n=58) + DRT (n=67). *117 terminaron el estudio.  Edad: ND.	- TOC: cíngulo anterior de CI, núcleo talámico dorso medial, cápsula ventral/estriado ventral, NST, pedúnculo talámico inferior. - Depresión: pedúnculo	ND.

**Tabla 27. Trastornos psiquiátricos. Principales características.**

1er autor Año (País)	Diseño. Patología.	Bases de datos consultadas.  Periodo de búsqueda.	Criterios selección.	Medidas de resultado.	Nº estudios incluidos.  Muestra (N).  Edad (media o rango).	Estructura estimulada (objetivo).  Parámetros.	Seguimiento.
						talámico inferior, giro cingulado, cápsula ventral/estriado ventral, NST.  Parámetros: ND.	

AVLT = Auditory Verbal Learning Task; BDI = Beck Depression Inventory; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; BVRT = Benton Visual Retention Test; CFR = Complex Figure of Rey; CI = Cápsula Interna; CM-PF = Complejo Centromedio-Parafascicular; DiSp = Digital Span; D-KEFS = Delis-Kaplan Executive Function System; DRT = Depresión Resistente a Tratamiento; DSM = Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders); DSST = Digit Symbol Substitution Test; ECP = Estimulación Cerebral Profunda; Flu = Fluency; GAF = Global Assessment of Functioning; GPI = Globo Pálido Interno; HDRS = Hamilton Depression Rating Scale; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MINI = Mini International Neuropsychiatric Interview; MMSE = Minimental State Exam; NA = Núcleo Accumbens; ND = No Disponible; NST = Núcleo Subtalámico; POMS = Profile of Mood States; RS = Revisión Sistemática; SGT = Síndrome de Gilles de la Tourette; Sim = Similarities; Stroop = Efecto de Stroop; TMT = Trail Making Test; TOC = Trastorno Obsesivo-Compulsivo; ToL = Tower of London; WAIS = Wechsler Adult Intelligence Scale; WMS-R = Wisconsin Memory Scale Revised; Y-BOCS = Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

**Tabla 28. Trastornos psiquiátricos. Principales resultados y conclusiones.**

1er autor Año (País)	Estructura estimulada (objetivo)	Objetivo	Principales resultados	Conclusiones
Bergfeld 2013 (Países Bajos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SGT: tálamo, GPi, CM-PF.</li> <li>- TOC: NST, CI del estriado ventral, cíngulo anterior de la CI, NA, pedúnculo talámico inferior.</li> <li>- Depresión: cápsula ventral/estriado ventral, NA, giro subcalloso, pedúnculo talámico inferior, habénula.</li> </ul>	Revisar la literatura disponible acerca del funcionamiento cognitivo tras la ECP en pacientes con patología psiquiátrica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ningún estudio informa de deterioro cognitivo sustancial tras ECP. Por el contrario, 13 obtuvieron mejoría cognitiva tras ECP.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los resultados preliminares sugieren que la ECP no produce deterioro cognitivo en pacientes psiquiátricos. Existen importantes limitaciones por las que los resultados no son concluyentes.</li> </ul>
Lakhan 2010 (EE.UU.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TOC: cíngulo anterior de CI, núcleo talámico dorso medial, cápsula ventral/estriado ventral, NST, pedúnculo talámico inferior.</li> <li>- Depresión: pedúnculo talámico inferior, giro cingulado, cápsula ventral/estriado ventral, NST.</li> </ul>	Revisar sistemáticamente los resultados de ensayos clínicos sobre ECP en TOC y DRT.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Respuesta a la ECP: no todos los pacientes respondieron, pero la mitad mostró una mejoría importante.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La ECP es considerada una técnica prometedora para TOC y DRT.</li> </ul>

CI = Cápsula Interna; CM-PF = Complejo Centromedio-Parafascicular; DRT = Depresión Resistente a Tratamiento; ECP = Estimulación Cerebral Profunda; GPi = Globo Pálido Interno; NA = Núcleo Accumbens; NST = Núcleo Subtalámico; SGT = Síndrome de Gilles de la Tourette; TOC = Trastorno Obsesivo-Compulsivo.

## IV.2.7. Epilepsia

### IV.2.7.1. Eficacia y Efectividad

No se ha obtenido ninguna RS que evaluara la eficacia de la ECP en el caso de la epilepsia, aunque sí se ha localizado un ECA que se describe a continuación. Fisher et al. (2010) [35] aleatorizaron a 110 pacientes entre 18-65 años, con crisis parciales, incluyendo crisis generalizadas secundarias (al menos 6 por mes, pero no más de 10) y al menos 3 fracasos previos con fármacos anti-epilépticos. Se trató de un ensayo doble-ciego, en el que el implante se realizó en el núcleo anterior del tálamo (NAT) en todos los participantes, y se mantuvo inactivo en el grupo control durante 3 meses, con medidas mensuales. Posteriormente, todos los sujetos recibieron estimulación de forma no cegada durante 8 meses en los que se permitieron cambios limitados en la estimulación, y finalmente se realizó un seguimiento (media de tres años) en el cual los cambios en la medicación y los parámetros de estimulación podían variar libremente. Se evaluó como medida primaria la reducción en la tasa mensual de crisis (registrada por el paciente mediante un diario), y como medidas secundarias la escalas Liverpool Seizure Severity Scale (LSSS) y Quality of Life in Epilepsy (QoLIE-31), así como una evaluación neuropsicológica.

Se observó una diferencia significativa favorable al grupo de intervención en la reducción de las crisis sólo al final de los 3 meses (diferencia del 29%,  $p=0.0017$ ). Las crisis parciales complejas también mejoraron más en el grupo de estimulación (mejorías del 36% vs. 12% respectivamente,  $p=0.041$ ), así como las lesiones producidas por las convulsiones (ocurrencia del 7% en el grupo de ECP frente al 26%,  $p=0.01$ ). El efecto de la intervención fue significativo en los participantes con convulsiones originadas en una o ambas regiones temporales (reducción de 44% vs. 22%,  $p=0.025$ ), pero no en aquellos con convulsiones originadas en regiones occipitales, parietales o frontales. Tampoco resultó significativo en el caso de las crisis multifocales o difusas, si bien el número de participantes con estas condiciones fue pequeño (17 pacientes). A los 3 meses no se observaron diferencias significativas en las medidas secundarias.

Una vez los pacientes del grupo control pasaron a fase de estimulación, se observó una mejoría pre-post del 41% a los 13 meses ( $n=99$ ), y del 56% a los 25 meses ( $n=81$ ). Las puntuaciones en la LSSS se redujeron (mejoraron) 13.4 puntos a los 13 meses ( $n=103$ ,  $p<0.001$ ) y

12.4 a los 25 meses (n=99, p<0.001), mientras que en la QoLIE-31 lo hicieron en 5 puntos a los 13 meses (n=102, p<0.001) y 4.8 a los 25 meses (n=98, p<0.001).

#### IV.2.7.2. Seguridad

##### *Efectos Adversos*

Durante la fase de cegamiento, de todos los EAs observados se encontraron diferencias significativas entre grupos en depresión (14.8% en el grupo de ECP vs. 1.8% en el control, p=0.0162) y deterioro de memoria (13% vs. 1.8% respectivamente, p=0.0316). En el caso de la depresión, siete de los ocho participantes que la sufrieron como EA mostraban una historia previa de episodios depresivos. Hasta los 13 meses, el 37% de los participantes padecieron EAs graves (que requirieron hospitalización). Los EAs más frecuentes relacionados con el dispositivo fueron parestesias (18.2%), dolor en el lugar del implante (10.9%) e infección (9.1%). Durante todo el periodo de estudio, el porcentaje de infecciones fue del 12.7%. Se produjeron 5 muertes, 1 antes de la operación y 4 tras la fase de cegamiento, pero en ningún caso se consideraron relacionadas con la implantación del dispositivo.



## IV.2.8. Adicciones

### IV.2.8.1. Coste-Efectividad

Aunque no se ha encontrado ninguna RS (con o sin MA) sobre la efectividad de la ECP para tratar las adicciones<sup>2</sup>, se ha identificado una evaluación económica estadounidense en la que se determina un umbral teórico para la tasa de éxito que debería tener una intervención con ECP de manera que consiguiera igualar o superar los resultados de calidad de vida y coste-efectividad de un tratamiento de mantenimiento con metadona (TMM) en adictos a la heroína [33]. Con este objetivo, en el estudio se diseñó un árbol de decisión que evaluaba los costes y efectividad de estos 2 tratamientos para un horizonte temporal de 6 meses. Sin embargo, este horizonte, tal como admiten los autores, es insuficiente para representar todas las consecuencias del tratamiento en una enfermedad crónica como la adicción a la heroína (Tabla 29).

El éxito de la intervención se midió como la abstinencia de la heroína, aunque como medidas de resultado del modelo se consideraron la utilidad del paciente expresada como años de vida ajustados por calidad (AVAC) y el coste de la intervención. La perspectiva del análisis fue la social, incluyendo costes directos sanitarios y costes relacionados con la dependencia de la heroína, tanto pérdidas de productividad como consecuencias de las actividades criminales. La descripción de las fuentes de los costes fue adecuada. Sin embargo, el uso de utilidades procedentes de voluntarios y no de adictos a la heroína podría restar validez a su empleo en el modelo.

Los resultados principales se expresaron en un gráfico donde se presentaba la RCEI frente a la probabilidad de éxito de la intervención con ECP. Asumiendo una disponibilidad a pagar de 180.000 \$/AVAC, la metadona fue menos costosa y más efectiva cuando la probabilidad de éxito de la ECP era inferior al 36,5%. Entre el 36,5% y el 49% de éxito, la ECP era más efectiva pero más costosa. A partir del 49%, la ECP dominaba al TMM.

Los autores concluyeron que los resultados obtenidos justificaban la inversión en investigaciones que compararan mediante ensayos clínicos la ECP con el TMM en adictos a la heroína. Aunque esta

---

<sup>2</sup> Se ha identificado una revisión de la literatura sobre la ECP para tratar las adicciones (estudios con animales y humanos), pero ha sido excluida de esta revisión por no ser sistemática [62].

conclusión está sujeta a una notable incertidumbre, en el artículo no se incorporan medidas del valor de la información para realizar investigaciones adicionales.

**Tabla 29. Características de la Evaluación Económica incluida\_Adicciones**

Estudio	País	Financiación	Tipo de análisis / estudio	Alternativas en comparación	Características de la población	Perspectiva del análisis	Horizonte temporal	Descuento	Medidas de efectividad	Costes considerados	Moneda y año	Resultados: RCEI principales	€ 2012 (*)
Stephen et al. 2012	EE.UU.	No se indica	Árbol de decisión ACU	Tratamiento para la dependencia de la heroína con ECP	Pacientes ambulatorios y hospitalizados adictos a la heroína sin empleo fijo, pero dispuestos a prestarse voluntarios a 6 meses de tratamiento	Social	6 meses	No se indica	AVAC DAP	CD sanitarios y no sanitarios CI (productividad y consecuencias penales)	\$ 2011	No aplica	No aplica

ACU: Análisis coste-utilidad; AVAC: Año de vida ajustado por calidad; CD: Costes directos; CI: Costes indirectos; DAP: Disponibilidad a pagar; ECP: Estimulación cerebral profunda.(\*) Conversión a euros de 2012 aplicando el deflactor del PIB y la paridad del poder adquisitivo consultados en The World Economic Outlook (WEO) database [base de datos en Internet]. [Washington?]: The International Monetary Fund; 2013 [Acceso: 1 de junio de 2013]. Disponible en: <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2013/01/weodata/index.aspx>

## IV.2.9. Todas las condiciones

Se ha incluido una RS sin MA sobre la ECP como tratamiento para tratar diferentes trastornos neurológicos y psiquiátricos en los que ésta ha sido evaluada [31]. Si bien el objetivo principal del estudio es analizar los EAs psiquiátricos y psiquiátricos producidos por la ECP, también se ofrecen datos sobre efectividad y EAs somáticos.

A continuación se describen las principales características, resultados y conclusiones de esta RS (Tabla 30 y Tabla 31).

### IV.2.9.1. Eficacia y Efectividad

Appleby et al. (2007) [31] incluyeron 546 estudios publicados en inglés desde 1996 sobre la aplicación de la ECP para cualquier indicación. El número total de sujetos incluidos fue de 10.339, aunque hubo un número indeterminado de muestras solapadas en diferentes estudios, por lo que el número exacto de participantes fue menor de esa cifra. Se comenta el porcentaje de estudios que encuentran mejorías significativas, mejorías no significativas o procedentes de estudios con poca potencia estadística, ausencia de cambios, o empeoramiento.

Los estudios que evaluaron el funcionamiento motor (74% del total de estudios incluidos) se repartieron entre un 41% que encontraron mejorías significativas, un 57% con mejorías no significativas, un 1.2% sin cambios y ningún estudio que informara un empeoramiento de la condición. La reducción de la medicación, evaluada en el 20% de los estudios incluidos, fue significativa en el 33% de los estudios, no significativa en el 58% mientras que no hubo cambios en el 8% y en ningún caso se informó sobre la necesidad de aumentar la dosis. De los estudios que evaluaron la reducción del dolor (5% del total) obtuvieron mejorías significativas un 19%, no significativas un 65%, no hubo cambios en el 9,6% y se produjo un empeoramiento en el 6.4% de ellos.

Cuando la medida de resultados fue la funcionalidad en las actividades de la vida diaria (20% de estudios), estos porcentajes fueron de 58%, 38.5%, 2.7% y 0.9% respectivamente. En el caso de la calidad de vida (3% de los estudios), los resultados fueron de 47%, 47%, 5% y 0% respectivamente.

De los estudios que evaluaron como medida de resultados la depresión (7%), el 30% encontraron mejorías significativas, un 54% mejorías no significativas, un 14% no observó cambios y un 2.7% encontró un empeoramiento de la condición. En el caso del TOC (2% de

los estudios) estos porcentajes fueron del 22%, 67%, 11% y 0% respectivamente.

#### IV.2.9.2. Seguridad

##### *Efectos adversos*

De los 546 estudios incluidos por Appleby et al. (2007) [31], en 237 (43.6%) se observó al menos un EA. Los más frecuentes fueron los relacionados con la cirugía o el dispositivo implantado: infección (16%), extracción (15%), rotura del electrodo (14.7%) y erosión (14%). Se produjo hemorragia intracraneal en un 2% de los casos. Entre los EAs somáticos, los más frecuentes fueron: alteraciones del lenguaje (4.8%), aumento de peso (3.7%), sensaciones anormales (3%), y otros (3%). Se informaron un total de 4 muertes (0.06%). Por último, entre los EAs psiquiátricos los más frecuentes fueron confusión/delirio (4%), depresión (2%), otros (2%), manía (0.9%), demencia (0.7%) y psicosis (0.6%). La tasa de ideación o intentos suicidas fue del 0.3% y la de suicidio tras la cirugía del 0.16%.

**Tabla 30. Todas las condiciones. Principales características.**

1er autor Año (País)	Diseño. Patología.	Bases de datos consultadas.  Periodo de búsqueda.	Criterios selección.	Medidas de resultado.	Nº estudios incluidos.  Muestra (N).  Edad (media o rango).	Estructura estimulada (objetivo).  Parámetros.	Seguimiento.
Appleby 2007 (EE.UU.)	RS+MA  Todas	PubMed, PsychInfo, EBSCO.  1996-enero 2006.	ND.	Cambios en puntuaciones motoras (UPDRS), depresión, ansiedad, TOC, ADL, dolor, cognición, calidad de vida. Efectos adversos psiquiátricos y psiquiátricos.	546 estudios en RS + 237 en MA.  N=10339 (n=3776 en RS); (n=6573 en MA).  53.7 años (según datos disponibles en algunos estudios).	NST, GPI, VIM, tálamo, ALIC.  Parámetros: ND.	ND.

ADL = Activities of daily Life (Actividades de la vida cotidiana); ALIC = Extremidad Anterior de la Cápsula Interna; GPI = Globo Pálido Interno; MA = Metanálisis; ND = No disponible; NST = Núcleo Subtalámico; RS= Revisión sistemática; TOC = Trastorno Obsesivo-Compulsivo; UPDRS = Unified Parkinson Disease Rating Scale; VIM = Núcleo Ventróintermedio del tálamo.

**Tabla 31. Todas las condiciones. Principales resultados y conclusiones.**

1er autor Año (País)	Estructura estimulada (objetivo)	Objetivo	Principales resultados	Conclusiones
Appleby 2007 (EE.UU.)	NST, GPI, VIM, tálamo, ALIC.	Evaluar los efectos psiquiátricos de la ECP.	Efectos adversos más frecuentes: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Relacionados con el dispositivo: infección (16%).</li><li>▪ Somáticos: alteración del discurso (4.8%), aumento de peso (3.7%). Aumento de peso significativamente mayor en ECP del NST.</li><li>▪ Psiquiátricos: delirio/confusión (4%), depresión (2%). Altas tasas de suicidio comparado con medias nacionales.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ La ECP es eficaz para varios trastornos, obteniéndose pocos efectos adversos cognitivos.</li><li>▪ Ha de investigarse más sobre la alta tasa de suicidios encontrados.</li></ul>

ALIC = Extremidad Anterior de la Cápsula Interna; ECP = Estimulación Cerebral Profunda; GPI = Globo Pálido Interno; NST = Núcleo Subtalámico; VIM = Núcleo Ventrointermedio del tálamo.





# V. Discusión y conclusiones

La ECP representa una alternativa para el tratamiento de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos que no responden adecuadamente a los tratamientos convencionales. Frente a la cirugía ablativa, la ECP es un proceso reversible que permite la realización de ajustes de la estimulación de cara a lograr una efectividad óptima, o un control de los EAs.

En cuanto a la seguridad de la terapia, los ECAs analizados han observado un mayor número de EAs graves en el caso de la ECP frente a la medicación. La mayoría de estos eventos tienen que ver con complicaciones producidas por la cirugía (infecciones, hematomas intracraneales, hemorragias cerebrales, embolismo pulmonar) o relacionadas con el dispositivo de estimulación (rotura o movimiento del electrodo). Estos datos procedentes de los ECAs más recientes concuerdan con los datos de Appleby et al. (2007) [29] que incluye más de 500 estudios en diferentes condiciones médicas. Sin embargo, se observa una considerable variabilidad entre los diferentes estudios en la tasa de pacientes que padecieron algún EA grave, que en el caso de los ECAs va desde el 14% [41] al 55% [40] en los grupos de ECP. En el caso de las infecciones quirúrgicas, por ejemplo, el rango observado va desde el 2.5% [46] hasta el 9.9% [45]. Estas diferencias señalan la necesidad de que la intervención quirúrgica se realice por equipos expertos en la técnica, de cara a minimizar la ocurrencia de EAs graves. En cualquier caso, hay que señalar que en todos los estudios comentados estos EAs graves se resolvieron sin secuelas en todos o la gran mayoría de los casos.

En cuanto a los fallecimientos, en los ECAs analizados (incluyendo el único obtenido que no se centraba en EP sino en distonía) se produjeron 9 muertes en los grupos experimentales (1.41%), 3 de ellas directamente relacionadas con el procedimiento quirúrgico (0.47%), frente a 4 fallecimientos en los grupos de medicación (0.68%). La revisión de Appleby et al. [29], mencionada anteriormente, informó de 4 muertes (0.06%) entre 6573 pacientes con diferentes trastornos que pasaron por el procedimiento quirúrgico. En el caso de las muertes por suicidio, la tasa observada por este último estudio fue del 0.16%, cantidad que supera ampliamente la tasa anual en EE.UU (0.02%), aun controlando por la duración promedio de los estudios de donde procede (2.4 años). Aunque los propios autores señalan que la inclusión de

estudios de caso único (24% de los estudios) podría resultar en un sesgo de detección de EAs infrecuentes como el suicidio, con lo que la tasa resultante estaría sobreestimada, un estudio posterior con pacientes con EP también encontró una alta tasa de suicidio [58]. En los grupos de ECP de los ECAs incluidos en esta revisión, se produjeron 2 suicidios en Schüpbach et al. [40] (frente a uno en el grupo de medicación) y uno en Deuschl et al. [46] (ninguno en el grupo de medicación). Por otra parte, estos datos referentes al suicidio contrastan con los observados respecto a los resultados de la ECP sobre los síntomas depresivos: en Appleby et al. [29] sólo en 1 de 37 estudios se observó un empeoramiento de las puntuaciones en depresión. En los estudios primarios comentados en esta RS, en ningún caso se ha observado un empeoramiento significativo en los síntomas depresivos medidos por escalas clínicas. Se necesitan nuevos estudios que aclaren estas relaciones entre ECP, síntomas depresivos e ideas y conductas suicidas. En la práctica, estas variables deberían ser controladas y monitorizadas rigurosamente durante el proceso anterior y posterior a la intervención quirúrgica.

Otros EAs menores observados con frecuencia han sido problemas del lenguaje (especialmente disartria), confusión transitoria, dolor de cabeza, o distonía. La mayoría de los EAs se han resuelto a los pocos meses, espontáneamente o mediante ajustes en la estimulación. En cuanto a los efectos neurocognitivos, destacan los efectos perjudiciales en algunas dimensiones como la fluencia verbal o la memoria, si bien los datos procedentes de estudios controlados son aun insuficientes para determinar en qué medida estos efectos están producidos por la intervención o son producto del propio deterioro producido por la enfermedad.

En resumen, la ECP representa una técnica invasiva con riesgos de EAs graves, que en su mayoría están relacionados con el propio procedimiento quirúrgico. Este hecho hace especialmente relevante la necesidad de llevar a cabo una toma de decisiones compartida con el paciente y su entorno familiar, ofreciendo información contrastada sobre los riesgos y beneficios asociados al procedimiento, de forma detallada y comprensible. Comprender no sólo qué EAs pueden ocurrir, sino también cual será el proceder en tal caso (por ejemplo, ante la aparición de una disartria), o cuáles son las expectativas en cuanto a intensidad y durabilidad de los beneficios obtenidos, permitirá que los pacientes puedan implicarse en la toma de decisiones de forma autónoma e informada.

En cuanto a la eficacia y efectividad de la técnica, la mayor evidencia corresponde a su aplicación en la enfermedad de Parkinson, donde en los últimos años han aparecido varios ECAs que comparan la ECP frente al tratamiento farmacológico convencional. Existe evidencia consistente y robusta sobre su efectividad en la reducción de los signos motores de la enfermedad de Parkinson (rango de reducción de puntuaciones en la fase sin medicación entre 28.6% y 69%, y de 10.6% a 22.8% con medicación), de la dosis de medicación necesaria (entre 296 y 593 mg/día) y consecuentemente, de las complicaciones inducidas por ella, así como en el aumento del número de horas diarias en buen funcionamiento motor (entre 2.0 y 4.6 horas) y en la disminución del tiempo inmóvil o estado “off” (entre 2.6 y 4.2 horas). A falta de una síntesis cuantitativa de estos resultados, no es posible extraer conclusiones respecto a la variabilidad observada en los efectos y las variables que la explican. A partir de los estudios no controlados de ECP sobre el NST se ha encontrado que una mayor gravedad en el estado basal (sin medicación), una mayor duración de la enfermedad y una respuesta positiva a la levodopa predicen significativamente un mayor efecto de la ECP [14].

Las conclusiones sobre la duración y evolución de los efectos de la ECP en la EP a lo largo del tiempo se ven limitadas por los periodos de seguimiento aplicados en los distintos estudios, así como por la dificultad de discriminar entre la pérdida de eficacia de la técnica por sí misma del deterioro progresivo propio de la enfermedad. Los datos disponibles indican una estabilidad de las mejorías alcanzadas en el funcionamiento motor hasta los 3 años al menos, cuando el rendimiento se evalúa sin medicación. En la fase con medicación, sin embargo, se observa un ligero pero progresivo deterioro de las puntuaciones desde los 6 meses en adelante [39,40]. Cuando se han analizado específicamente los signos clínicos de equilibrio y marcha, este deterioro observado tras la mejoría inicial es extensible también a la fase sin medicación [18]; esto podría deberse a que estas funciones dependen no sólo de los circuitos neuronales subyacentes a los denominados signos cardinales (rigidez, temblor, bradicinesia) sino de otros circuitos sensoriomotores que no se vieran afectados por la ECP. Mientras que la ECP del NST ha mostrado ser inicialmente más efectiva en cuanto al funcionamiento motor y reducción de la medicación que la del GPi [38], en la evaluación con medicación la evolución de los resultados motores es más favorable a esta última localización, pues se observa un menor deterioro a lo largo del tiempo [40], o incluso un

patrón estable de mejoría de hasta 5 años en el equilibrio y la marcha [18].

La calidad de vida de los pacientes mejoró significativamente en todos los estudios, aunque en menor medida que los signos motores (13%-26% en el caso de los ECAs, 34.5% en el MA de Kleiner-Fisman [14]), lo cual es esperable en la medida en que la calidad de vida incluye dimensiones no directamente relacionadas con los aspectos motores del funcionamiento. No se han observado diferencias entre la ECP del NST y la del GPi. Si bien tras la mejora inicial se produce de nuevo un progresivo deterioro, a los 3 años las puntuaciones son aun mejores que las obtenidas en el estado basal [40].

En resumen, existe evidencia consistente y robusta de la eficacia de la ECP para reducir los síntomas motores, complicaciones de la medicación y dosis de esta, así como para mejorar la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes con EP. Sin embargo, se necesita más investigación controlada sobre los efectos diferenciales a largo plazo de la intervención en el NST o el GPi y su interacción con los efectos de la medicación, sobre el funcionamiento motor en general y sobre síntomas específicos como el equilibrio y la marcha. Estas funciones probablemente se sustentan en una base neurofisiológica más compleja que los síntomas cardinales, y su deterioro (con los efectos consecuentes como las caídas) afecta en gran medida a la realización de las actividades de la vida diaria y a la calidad de vida.

La revisión de los estudios económicos permite concluir que, tanto en términos de costes como de coste-efectividad, la ECP parece la alternativa más conveniente para aquellos pacientes con enfermedad de Parkinson en estado avanzado que cumplan con los criterios de indicación de esta tecnología. No obstante, sería de interés el contar con una evaluación económica de la ECP realizada desde la perspectiva de nuestro SNS y que cubra el largo plazo. Esto podría alcanzarse mediante un modelo económico que permitiera la extrapolación más allá del horizonte temporal de los ensayos clínicos, aunque como hemos visto la modelización de esta enfermedad no es sencilla dado el amplio espectro de síntomas y complicaciones y la progresión a largo plazo que requiere de la combinación de diferentes resultados de salud [53].

En el caso de la distonía, los datos del único ECA localizado indican beneficios significativos en la distonía primaria (generalizada o segmental) en el funcionamiento motor (reducción del 39%), el dolor y el componente físico de la calidad de vida, que se mantuvieron hasta los cinco años. Si bien la muestra del estudio es relativamente pequeña, se trata de un ECA de buena calidad metodológica, con estimulación

simulada como control y pacientes y evaluadores cegados. Los MA localizados sobre el efecto de la ECP en la distonía primaria obtienen reducciones de los signos motores aún mayores, aunque dado el diseño no controlado de los estudios que incluyen es probable que se trate de un efecto sobreestimado.

Para el resto de tipos de distonía, las revisiones obtenidas no incluyen ningún ECA, ni tampoco se ha localizado ninguno publicado con posterioridad a ellas. Se han obtenido resultados positivos, en la línea de los comentados anteriormente, en la distonía mioclónica, blefaroespasma y síndrome de Meige, así como en la distonía/discinesia tardía producidas por medicación, aunque en todos los casos la evidencia es aun insuficiente para establecer conclusiones definitivas.

En el caso de la epilepsia, se ha obtenido un ECA de buena calidad metodológica que mostró un efecto significativo de la intervención sólo en el caso de crisis originadas en las regiones temporales.

En el resto de trastornos evaluados, no se ha encontrado evidencia procedente de ECAs. La muestra más grande procedente de estudios no controlados se obtuvo en el caso del temblor esencial (433 pacientes) con resultados de efectividad similares a los comentados para la EP y distonía. Los datos disponibles sobre el resto de trastornos analizados son muy escasos como para poder extraer conclusiones sólidas. Lo mismo ocurre con otras condiciones médicas en las que se investiga la efectividad de la ECP, como el dolor crónico. En cualquier caso, los resultados obtenidos de las series de casos disponibles hasta ahora, y de estudios doble ciego y con diseños cruzados en el caso del TOC, son prometedores y señalan la necesidad de realizar ensayos controlados aleatorizados con muestras mayores [59–61]. Por otra parte, los métodos quirúrgicos están evolucionando rápidamente, dado que se identifican nuevos objetivos anatómicos, se clarifican mecanismos neurofisiológicos y se dispone de herramientas innovadoras para perfeccionar la selección de las áreas a intervenir [2].

Junto a las conclusiones de este trabajo también deben señalarse algunas limitaciones identificadas. A pesar de que la metodología empleada ha sido escogida por su rigor, los diseños contemplados pueden suponer una limitación cuando se aplican a condiciones en las que el número de pacientes que pueden ser incluidos en los estudios es muy bajo, y en las que el procedimiento también limita la realización de estudios de mayor exigencia metodológica. Debe tenerse en cuenta que la indicación de la ECP no es para una enfermedad o un trastorno mental en general, sino para una subpoblación muy restringida de los pacientes que sufren ese trastorno o enfermedad. Por otra parte, la

técnica de ECP es invasiva y, en consecuencia, los diseños que se suelen utilizar para evaluar su eficacia son cruzados, en los que el sujeto es el propio control.

En cuanto a los trastornos mentales, agrupados en un mismo epígrafe, debe tenerse en cuenta que las bases neurobiológicas asociadas a cada uno de ellos son diferentes, lo que implica que las estructuras y circuitos cerebrales de cada trastorno puedan ser distintas y, por tanto, también lo sea la diana neuroanatómica para la ECP. Así, por ejemplo, los estudios sobre TOC suelen utilizar dianas estriatales, mientras que los estudios de depresión suelen utilizar la diana del cíngulo (aunque también existen estudios con diana estriatal). De igual manera, otros aspectos también relacionados con las características de cada trastorno mental (como por ejemplo, la mayor refractariedad o cronicidad) o la existencia de distintos criterios de selección de los pacientes, limita las conclusiones que se puedan derivar.

# VI. Recomendaciones

Desde la perspectiva de la eficacia/efectividad y seguridad de la ECP para las distintas condiciones evaluadas, se establecen las siguientes recomendaciones:

- Se recomienda la ECP para el tratamiento de la EP en pacientes en fase avanzada, con síntomas no controlados por la medicación o con complicaciones por esta. En el estado actual de conocimientos sobre la evolución de los resultados a largo plazo, no es posible establecer la superioridad relativa de la ECP del NST frente a la del GPi o viceversa.
- Aunque existe evidencia de que los resultados positivos de la ECP del NST son extensibles a pacientes con síntomas tempranos de la enfermedad (con una edad alrededor de los 50 años), son necesarios estudios a más largo plazo que permitan comparar los resultados de esta intervención temprana frente a los alcanzados en los pacientes en fase avanzada.
- En el caso de la distonía primaria (generalizada o segmental), se recomienda la ECP del GPi en pacientes refractarios al tratamiento farmacológico.
- La evidencia disponible en el caso del temblor esencial permite la recomendación de la ECP del tálamo en pacientes refractarios al tratamiento farmacológico.
- La ECP del NAT es una opción a considerar en el tratamiento de la epilepsia con origen en las regiones temporales, en pacientes que no han respondido al tratamiento farmacológico.
- No existe evidencia suficiente para recomendar el uso de la ECP en la distonía secundaria, el temblor producido por la Esclerosis Múltiple, los síntomas del Síndrome de Tourette o los trastornos psiquiátricos.
- La cirugía de implante debe ser realizada por equipos expertos de forma que se minimice el riesgo de EAs. Es necesaria una

exploración del historial psicológico del paciente y una monitorización rigurosa de la sintomatología depresiva tras la intervención.

- Teniendo en cuenta la incertidumbre existente sobre la evolución a largo plazo (más de cinco años) de las mejorías alcanzadas, la necesidad de realizar reprogramaciones del estimulador ante una posible pérdida de eficacia, y sobre todo la probabilidad de EAs graves que requieran hospitalización, es necesario realizar un balance de riesgos y beneficios en un marco de toma de decisiones informada y compartida con el paciente y sus familiares, en función de las características clínicas del paciente y de los objetivos terapéuticos deseados.



# Contribución de los autores y revisores externos

## Autores

- *Lilisbeth Perestelo Pérez*. Técnico investigador del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Tenerife, España.
- *Amado Rivero Santana*. Técnico investigador de la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Tenerife, España.
- *Jeanette Pérez Ramos*. Técnico investigador de la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS). Tenerife, España.
- *Josefina Panetta*. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Complejo Hospitalario Universitario Insular - Materno Infantil. Gran Canaria, España.
- *Pedro Guillermo Serrano Pérez*. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid, España.
- *Dácil Carballo González*. Técnico investigador de la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS). Tenerife, España.
- *Lidia García Pérez*. Técnico investigador de la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Tenerife, España.
- *Leticia Cuéllar Pompa*. Documentalista de la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS). Tenerife, España.

- *Cristina Valcárcel Nazco*. Técnico investigador de la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS). Tenerife, España.
- *Iván Castilla Rodríguez*. Técnico investigador de la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS). Tenerife, España.
- *Pilar Hilarión Madariaga*. Instituto de Investigación Avedis Donabedian. Universidad Autónoma de Barcelona. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Barcelona, España.

## Revisores externos

- *Francesc Valdeoriola Serra*. Consultor en Neurología, Coordinador de Investigación ICN. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona, España.
- *José Manuel Menchón*. Jefe de Servicio de Psiquiatría, Profesor Titular de Universidad. Hospital Universitario de Bellvitge (Hospitalet de Llobregat); Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

# Declaración de intereses

Los autores del presente informe, así como sus revisores externos, declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.



# Referencias

1. Plaha P, Patel NK, Gill SS. Stimulation of the subthalamic region for essential tremor. *Journal of Neurosurgery*. 2004 Jul;101(1):48–54.
2. Rosa MA, Lisanby SH. Somatic treatments for mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2012 Jan;37(1):102–16.
3. Pérez Egea R. Estimulación cerebral profunda: posibles aplicaciones en los trastornos adictivos. *Trastornos Adictivos*. 2010;12(4):144–7.
4. Roldán Garrido A, Llanos Mendez A. Estimulación cerebral profunda para el tratamiento de la depresión y del trastorno obsesivo compulsivo. Informe de síntesis de tecnología emergente— Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2010.
5. Haahr A, Kirkevold M, Hall EOC, Østergaard K. “Being in it together”: living with a partner receiving deep brain stimulation for advanced Parkinson’s disease—a hermeneutic phenomenological study. *Journal of Advanced Nursing*. 2013 Feb;69(2):338–47.
6. Maier F, Lewis CJ, Horstkoetter N, Eggers C, Kalbe E, Maarouf M, et al. Patients’ expectations of deep brain stimulation, and subjective perceived outcome related to clinical measures in Parkinson's disease: a mixed-method approach. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2013 May 28;
7. Fakhar K, Hastings E, Butson CR, Foote KD, Zeilman P, Okun MS. Management of deep brain stimulator battery failure: battery estimators, charge density, and importance of clinical symptoms. *PloS One*. 2013 Jan;8(3):e58665.
8. Montuno MA, Kohner AB, Foote KD, Okun MS. An algorithm for management of deep brain stimulation battery replacements: devising a web-based battery estimator and clinical symptom approach. *Neuromodulation*. 2013;16(2):147–53.
9. Ondo WG, Meilak C, Vuong KD. Predictors of battery life for the Activa Soletra 7426 Neurostimulator. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2007 May;13(4):240–2.
10. Bin-Mahfoodh M, Hamani C, Sime E, Lozano AM. Longevity of batteries in internal pulse generators used for deep brain stimulation. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2003 Jan;80(1-4):56–60.

11. Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M. Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes. *Archives of Neurology*. 2009 Apr;66(4):465–70.
12. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994 Nov 2;272(17):1367–71.
13. Drummond M, O'Brien B, Stoddart G, GW. T. Métodos para la Evaluación Económica de los Programas de Asistencia Sanitaria. 2ª ed. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2001.
14. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Movement Disorders*. 2006 Jun;21 Suppl 1:S290–304.
15. Parsons TD, Rogers S a, Braaten AJ, Woods SP, Tröster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurology*. 2006 Jul;5(7):578–88.
16. Puig-Junoy J, Puig Peiró R. [Review of the economic evidence on the use of deep brain stimulation in late stage Parkinson's disease]. *Neurología*. 2009 May;24(4):220–9.
17. Sharma A, Szeto K, Desilets AR. Efficacy and safety of deep brain stimulation as an adjunct to pharmacotherapy for the treatment of Parkinson disease. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2012 Feb;46(2):248–54.
18. St George RJ, Nutt JG, Burchiel KJ, Horak FB. A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD. *Neurology*. 2010 Oct 5;75(14):1292–9.
19. Temel Y, Prinsenber T, Visser-Vandewalle V. Imaging of the subthalamic nucleus for deep brain stimulation: a systematic review. *Neuromodulation*. 2008 Jan;11(1):8–12.
20. Andrade P, Carrillo-Ruiz JD, Jiménez F. A systematic review of the efficacy of globus pallidus stimulation in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2009 Jul;16(7):877–81.
21. Andrews C, Aviles-Olmos I, Hariz M, Foltynie T. Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation? A metaregression of individual patient outcomes. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2010 Dec;81(12):1383–9.
22. Koy A, Hellmich M, Pauls KAM, Marks W, Lin J-P, Fricke O, et al. Effects of deep brain stimulation in dyskinetic cerebral palsy: A meta-analysis. *Movement Disorders*. 2013 Apr 15;28(5):647–54.

23. Holloway KL, Baron MS, Brown R, Cifu DX, Carne W, Ramakrishnan V. Deep Brain Stimulation for Dystonia : 2006;9(4).
24. Rughani AI, Lozano AM. Surgical treatment of myoclonus dystonia syndrome. *Movement Disorders*. 2013 Mar;28(3):282–7.
25. Mentzel CL, Tenback DE, Tijssen M a J, Visser-Vandewalle VERM, van Harten PN. Efficacy and safety of deep brain stimulation in patients with medication-induced tardive dyskinesia and/or dystonia: a systematic review. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2012 Nov;73(11):1434–8.
26. Vidailhet M, Jutras M-F, Grabli D, Roze E. Deep brain stimulation for dystonia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2013 Oct;84(9):1029–42.
27. Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Movement Disorders*. 2010 Aug 15;25(11):1550–9.
28. Jeyalan V, Eljamel S. Efficacy & Safety of Deep Brain Stimulation on Tremor in Multiple Sclerosis Patients. *Scottish Universities Medical Journal*. 2012;1(1):42–55.
29. Bergfeld IO, Mantione M, Hoogendoorn MLC, Denys D. Cognitive functioning in psychiatric disorders following deep brain stimulation. *Brain Stimulation*. 2013 Jul 29;6(4):532–7.
30. Lakhan SE, Callaway E. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder and treatment-resistant depression: systematic review. *BMC Research Notes*. 2010 Jan;3(c):60.
31. Appleby BS, Duggan PS, Regenbreg A, Rabins PV. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience. *Movement Disorders*. 2007 Sep 15;22(12):1722–8.
32. Yianni J, Green AL, McIntosh E, Bittar RG, Joint C, Scott R, et al. The costs and benefits of deep brain stimulation surgery for patients with dystonia: an initial exploration. *Neuromodulation*. 2005 Jul;8(3):155–61.
33. Stephen JH, Halpern CH, Barrios CJ, Balmuri U, Pisapia JM, Wolf JA, et al. Deep brain stimulation compared with methadone maintenance for the treatment of heroin dependence: a threshold and cost-effectiveness analysis. *Addiction*. 2012 Mar;107(3):624–34.
34. Piedad JCP, Rickards HE, Cavanna AE. What patients with gilles de la tourette syndrome should be treated with deep brain stimulation and what is the best target? *Neurosurgery*. 2012 Jul;71(1):173–92.

35. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010 May;51(5):899–908.
36. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *The New England Journal of Medicine*. 2013 Feb 14;368(7):610–22.
37. Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, Jagid J, Foote KD, Revilla FJ, et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurology*. 2012 Feb;11(2):140–9.
38. Odekerken VJJ, van Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CFE, Nijssen PCG, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurology*. 2013 Jan;12(1):37–44.
39. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2010 Jun;362(22):2077–91.
40. Weaver FM, Follett KA, Stern M, Harris CL, Rothlind J, Lai EC, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease. 2012;:55–65.
41. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Jan 7;301(1):63–73.
42. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*. 2006 Aug 31;355(9):896–908.
43. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurology*. 2010 Jun;9(6):581–91.
44. Schüpbach WMM, Maltête D, Houeto JL, du Montcel ST, Mallet L, Welter ML, et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2007 Jan 23;68(4):267–71.
45. Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain



- stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurology*. 2008 Jul;7(7):605–14.
46. Meissner W, Schreiter D, Volkmann J, Trottenberg T, Schneider G-H, Sturm V, et al. Deep brain stimulation in late stage Parkinson's disease: a retrospective cost analysis in Germany. *Journal of Neurology*. 2005 Feb;252(2):218–23.
  47. Spottke EA, Volkmann J, Lorenz D, Krack P, Smala AM, Sturm V, et al. Evaluation of healthcare utilization and health status of patients with Parkinson's disease treated with deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Journal of Neurology*. 2002 Jun;249(6):759–66.
  48. Tomaszewski KJ, Holloway RG. Deep brain stimulation in the treatment of Parkinson's disease: a cost-effectiveness analysis. *Neurology*. 2001 Aug 28;57(4):663–71.
  49. Valldeoriola F, Morsi O, Tolosa E, Rumià J, Martí MJ, Martínez-Martín P. Prospective comparative study on cost-effectiveness of subthalamic stimulation and best medical treatment in advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2007 Nov 15;22(15):2183–91.
  50. National Institute for Health and Excellence (NICE). National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Parkinson's Disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. Appendix F: 187-193*. London: Royal College of Physicians; 2006.
  51. Dams J, Siebert U, Bornschein B, Volkmann J, Deuschl G, Oertel WH, et al. Cost-effectiveness of deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2013 Apr 10;
  52. Valldeoriola F, Puig-Junoy J, Puig-Peiró R. Cost analysis of the treatments for patients with advanced Parkinson's disease: SCOPE study. *Journal of Medical Economics*. 2013 Jan;16(2):191–201.
  53. Kupsch A, Benecke R, Müller J, Trottenberg T, Schneider G-H, Poewe W, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *The New England Journal of Medicine*. 2006 Nov 9;355(19):1978–90.
  54. Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, Müller J, Kühn AA, Schneider G-H, et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurology*. 2012 Dec;11(12):1029–38.
  55. Favilla CG, Topiol DD, Zesiewicz TA, Wagle Shukla A, Foote KD, Jacobson CE, et al. Impact of discontinuing tremor suppressing

- medications following thalamic deep brain stimulation. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2013 Feb;19(2):171–5.
56. de Oliveira TH, Ginsberg MR, Cooper S, Nowacki A, Rezai A, Deogaonkar M, et al. Long-term effects of deep brain stimulation for essential tremor with subjective and objective quantification via mailed-in questionnaires. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2012 Jan;90(6):394–400.
  57. Shih LC, Lafaver K, Lim C, Papavassiliou E, Tarsy D. Loss of benefit in VIM thalamic deep brain stimulation (DBS) for essential tremor (ET): How prevalent is it? *Parkinsonism & Related Disorders*. 2013 Jul;19(7):676–9.
  58. Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schüpbach M, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain*. 2008 Oct;131(Pt 10):2720–8.
  59. Boccard SGJ, Pereira EAC, Moir L, Aziz TZ, Green AL. Long-term outcomes of deep brain stimulation for neuropathic pain. *Neurosurgery*. 2013 Feb;72(2):221–30; discussion 231.
  60. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010 May;51(5):899–908.
  61. Tykocki T, Mandat T, Kornakiewicz A, Koziara H, Nauman P. Deep brain stimulation for refractory epilepsy. *Archives of Medical Science*. 2012 Nov 9;8(5):805–16.
  62. Luigjes J, van den Brink W, Feenstra M, van den Munckhof P, Schuurman PR, Schippers R, et al. Deep brain stimulation in addiction: a review of potential brain targets. *Molecular Psychiatry*. 2012 Jun;17(6):572–83.

# Anexos

## Anexo 1. Estrategia de búsqueda (revisiones sistemáticas y metanálisis)

Medline y PreMedline / OvidSP		
1	exp Deep Brain Stimulation/	3788
2	Electric Stimulation Therapy/ and exp Brain/	2553
3	Deep Brain Stimulation.ab,ti.	4664
4	DBS.ab,ti.	4065
5	Bilateral DBS.ab,ti.	123
6	cortical stimulation.ab,ti.	1569
7	brain pacemaker.mp.	14
8	((deep or electric*) adj3 brain adj3 stim*).tw.	5476
9	neurostimulat*.tw.	1333
10	((brain or cerebral or cingulate or cinguli or capsul* or striatum or accumbens or thalam* or cortex or habenula or subthalamic nucleus or STN or dbs-stn) and (excitation or stim*) and (deep or depth or electric*)).ab,ti.	22100
11	Electrical Brain Stimulation.ab,ti.	298
12	Or / 1-11	27688
13	Meta-Analysis as Topic/	12614
14	meta analy\$.tw.	50488
15	metaanaly\$.tw.	1234
16	Meta-Analysis/	39155
17	(systematic adj (review\$1 or	42544

	overview\$1)).tw.	
18	exp Review Literature as Topic/	6649
19	Or/ 13-19	101149
20	cochrane.ab.	24638
21	embase.ab.	22646
22	(psychlit or psychlit).ab.	854
23	(psychinfo or psycinfo).ab.	8900
24	(cinahl or cinhal).ab.	8248
25	science citation index.ab.	1702
26	bids.ab.	338
27	cancerlit.ab.	562
28	Or/ 20-27	41150
29	reference list\$.ab.	8404
30	bibliograph\$.ab.	10690
31	hand-search\$.ab.	3486
32	relevant journals.ab.	615
33	manual search\$.ab.	2074
34	Or/ 29-33	22599
35	selection criteria.ab.	17456
36	data extraction.ab.	8597
37	35 or 36	24650
38	Review/	1769658
39	37 and 38	16220
40	Comment/	531275
41	Letter/	788558
42	Editorial/	325924
43	Animal/	5082590
44	Human/	12742685
45	43 not (43 and 44)	5053823

46	Or/ 40-42,45	6211952
47	19 or 28 or 34 or 39	128653
48	47 not 46	115861
49	12 and 48	165
50	limit 49 to (english or spanish)	153

<b>Embase / Elsevier</b>		
48	#77 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	442
47	#14 AND #76	614
46	#75 NOT 74	98703
45	#48 OR #57 OR #63 OR #68	111258
44	#69 OR #70 OR #73	2132349
43	71 NOT (71 AND 72)	911836
42	'human'/de	1417401 3
41	'animal'/de	1778510
40	editorial:it	427864
39	letter:it	812942
38	#66 AND #67	17086
37	review:it	1910386
36	#64 OR #65	29192
35	'selection criteria':ab	19805
34	'data extraction':ab	10747
33	#58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62	11679
32	'relevant journals':ab	785
31	'manual search\$':ab	1312
30	'hand search\$':ab	935

29	bibliograph\$:ab	0
28	'reference lists':ab	9128
27	#49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56	47857
26	bids:ab	423
25	'science citation index':ab	2013
24	cinahl:ab OR cinhal:ab	9605
23	psychinfo:ab OR psycinfo:ab	7249
22	psychlit:ab OR psyclit:ab	949
21	embase:ab	28315
20	cochrane:ab	31155
19	cancerlit:ab	659
18	#45 OR #46 OR #47	70866
17	systematic NEAR/8 (review\$1 OR overview\$1)	28
16	meta NEAR/8 analy\$ OR metaanalys\$	25
15	'meta analysis'/exp	70838
14	#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	118239
13	'electrical brain stimulation':ab,ti	358
12	brain:ab,ti OR cerebral:ab,ti OR cingulate:ab,ti OR cinguli:ab,ti OR capsul*:ab,ti OR striatum:ab,ti OR accumbens:ab,ti OR thalam*:ab,ti OR cortex:ab,ti OR habenula:ab,ti OR 'subthalamic nucleus':ab,ti OR stn:ab,ti OR 'dbs stn':ab,ti AND (excitation:ab,ti OR stimul*:ab,ti) AND (deep:ab,ti OR depth:ab,ti OR electric*:ab,ti)	28550
11	neurostimulat*:ab,ti	2036
10	(deep OR electric*) NEAR/3 (brain OR	79743

	stimul*)	
9	'brain pacemaker':ab,ti	20
8	'cortical stimulation':ab,ti	1960
7	'bilateral dbs':ab,ti	221
6	dbs:ab,ti	6276
5	'deep brain stimulation':ab,ti	6904
4	#2 AND #3	36693
3	'brain'/exp	1013704
2	'electrostimulation therapy'/exp	161145
1	'brain depth stimulation'/exp	23228

<b>PsycInfo / Ebsco</b>		
S31	S14 AND S30	(102)
S30	S20 NOT S29	(11,048)
S29	DE "Animals"	
S28	S27	(36)
S27	S14 AND S26	(36)
S26	S20 NOT S25	(36,050)
S25	S21 OR S22 OR S23 OR S24	(5,585)
S24	DE "Animals"	(5,585)
S23	PT Editorial	(0)
S22	PT Letter	(0)
S21	PT Commentary	(0)
S20	S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19	(36,050)
S19	TX (systematic N8 (review or overview))	(11,048)
S18	DE "Literature Review"	(21,907)

S17	TX Metaanaly*	(389)
S16	TX Meta analys\$	(2)
S15	DE "Meta Analysis"	(3,276)
S14	S1 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13	(12,853)
S13	TI Electrical Brain Stimulation OR AB Electrical Brain Stimulation	(778)
S12	TI ( ((brain or cerebral or cingulate or cinguli or capsul* or striatum or accumbens or thalam* or cortex or habenula or subthalamic nucleus or STN or dbs-stn) and (excitation or stimul*) and (deep or depth or electric*)) ) OR AB ( ((brain or cerebral or cingulate or cinguli or capsul* or striatum or accumbens or thalam* or cortex or habenula or subthalamic nucleus or STN or dbs-stn) and (excitation or stimul*) and (deep or depth or electric*)) )	(7,910)
S11	TX neurostimulat*	(278)
S10	TX ((deep or electric*) N3 brain N3 stimul*)	(6,734)
S9	TI brain pacemaker OR AB brain pacemaker	(43)
S8	TI cortical stimulation OR AB cortical stimulation	(1,755)
S7	TI Bilateral DBS OR AB Bilateral DBS	(178)
S6	TI DBS OR AB DBS	(1,227)
S5	TI Deep Brain Stimulation OR AB Deep Brain Stimulation	(1,748)



S4	S2 AND S3	(0)
S3	(MH "Brain+")	(7)
S2	(MH "Electrical Stimulation")	(4)
S1	(MM "Deep Brain Stimulation")	(866)

<b>Cinahl / Ebsco</b>		
S28	S27 Limitadores - Language: English, Spanish	(234)
S27	S14 AND S26	(234)
S26	S20 NOT S25	(60,712)
S25	S21 OR S22 OR S23 OR S24	(345,452)
S24	(MH "Animals")	(23,822)
S23	PT Editorial	(143,015)
S22	PT Letter	(124,555)
S21	PT Commentary	(139,740)
S20	S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19	(67,703)
S19	TX (systematic N8 (review or overview))	(60,381)
S18	(MH "Literature Review+")	(16,221)
S17	TX Metaanaly\$	(12)
S16	TX Meta analys\$	(6)
S15	(MH "Meta Analysis")	(12,697)
S14	S1 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13	(2,440)
S13	TI Electrical Brain Stimulation OR AB Electrical Brain Stimulation	(38)

S12	TI ( ((brain or cerebral or cingulate or cinguli or capsul* or striatum or accumbens or thalam* or cortex or habenula or subthalamic nucleus or STN or dbs-stn) and (excitation or stimul*) and (deep or depth or electric*)) ) OR AB ( ((brain or cerebral or cingulate or cinguli or capsul* or striatum or accumbens or thalam* or cortex or habenula or subthalamic nucleus or STN or dbs-stn) and (excitation or stimul*) and (deep or depth or electric*)) ) )	(889)
S11	TX neurostimulat*	(384)
S10	TX ((deep or electric*) N3 brain N3 stimul*)	(1,223)
S9	TI brain pacemaker OR AB brain pacemaker	(18)
S8	TI cortical stimulation OR AB cortical stimulation	(199)
S7	TI Bilateral DBS OR AB Bilateral DBS	(25)
S6	TI DBS OR AB DBS	(223)
S5	TI Deep Brain Stimulation OR AB Deep Brain Stimulation	(433)
S4	S2 AND S3	(465)
S3	(MH "Brain+")	(24,800)
S2	(MH "Electric Stimulation")	(4,867)
S1	(MM "Deep Brain Stimulation")	(249)

**Cochrane / OvidSP**

#1	MeSH descriptor: [Deep Brain Stimulation] explode all trees	147
----	---	-----

#2	MeSH descriptor: [Electric Stimulation Therapy] explode all trees	4105
#3	MeSH descriptor: [Brain] explode all trees	7262
#4	Enter terms for search	307
#5	Deep Brain Stimulation:ti,ab,kw	252
#6	DBS:ti,ab,kw	138
#7	Bilateral DBS:ti,ab,kw	41
#8	cortical stimulation:ti,ab,kw	735
#9	brain pacemaker:ti,ab,kw	28
#10	((deep or electric*) adj3 brain adj3 stimul*)	62
#11	((deep or electric*) near/3 brain near/3 stimul*):ti,ab,kw	277
#12	neurostimulat*:ti,ab,kw	127
#13	((brain or cerebral or cingulate or cinguli or capsul* or striatum or accumbens or thalam* or cortex or habenula or subthalamic nucleus or STN or dbs-stn) and (excitation or stimul*) and (deep or depth or electric*)):ti,ab,kw	992
#14	Electrical Brain Stimulation:ti,ab,kw	167
#15	Or/ #1- #14	386

<b>DARE / CRD</b>		
1	MeSH DESCRIPTOR Deep Brain Stimulation EXPLODE ALL TREES IN DARE	7
2	(Deep Brain Stimulation)	51
3	(Electric Stimulation Therapy) AND (brain)	20
4	MeSH DESCRIPTOR Electric Stimulation Therapy EXPLODE ALL TREES	495
5	MeSH DESCRIPTOR Brain EXPLODE ALL TREES	138
6	#4 AND #5	21

7	(DBS)	22
8	(Bilateral DBS)	3
9	(cortical stimulation)	4
10	(brain pacemaker)	0
11	((((deep or electric*) NEAR3 brain NEAR3 stimul*))	52
12	(neurostimulat*)	22
13	((((brain or cerebral or cingulate or cinguli or capsul* or striatum or accumbens or thalam* or cortex or habenula or subthalamic nucleus or STN or dbs-stn) and (excitation or stimul*) and (deep or depth or electric*)))	97
14	(Electrical Brain Stimulation)	1
15	#1 OR #2 OR #3 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	121
16	(#15)IN DARE	60

## Anexo 2. Estrategia de búsqueda (evaluaciones económicas)

Medline y PreMedline / OvidSP		
1	exp Deep Brain Stimulation/	3904
2	*Electric Stimulation Therapy/mt [Methods]	4262
3	*Electric Stimulation/mt [Methods]	2286
4	Electric Stimulation Therapy/ and exp Brain/	2576
5	Deep Brain Stimulation.ab,ti.	4781
6	DBS.ab,ti.	4175
7	Bilateral DBS.ab,ti.	126
8	cortical stimulation.ab,ti.	1593
9	brain pacemaker.mp.	15
10	((deep or electric*) adj3 brain adj3 stimu*).tw.	5603
11	neurostimulat*.tw.	1360
12	((brain or cerebral or cingulate or cinguli or capsul* or striatum or accumbens or thalam* or cortex or habenula or subthalamic nucleus or STN or dbs-stn) and (excitation or stimu*) and (deep or depth or electric*)).ab,ti.	22427
13	'brain depth stimulation'.ab,ti.	0
14	Electrical Brain Stimulation.ab,ti.	301
15	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	33307
16	*Therapeutics/	5152
17	*Treatment Outcome/	4224

18	treatment.mp.	3083935
19	16 or 17 or 18	3087489
20	15 and 19	8060
64	limit 20 to ("economics (best balance of sensitivity and specificity)" or "costs (best balance of sensitivity and specificity)")	202
65	Economics/	26636
66	"costs and cost analysis"/	40679
67	Cost allocation/	1921
68	Cost-benefit análisis/	56826
69	Cost control/	19685
70	Cost savings/	8146
71	Cost of illness/	16291
72	Cost sharing/	1849
73	"deductibles and coinsurance"/	1384
74	Medical savings accounts/	472
75	Health care costs/	25100
76	Direct service costs/	992
77	Drug costs/	11501
78	Employer health costs/	1053
79	Hospital costs/	7278
80	Health expenditures/	13045
81	Capital expenditures/	1934
82	Value of life/	5320
83	exp economics, hospital/	18679
84	exp economics, medical/	13337
85	Economics, nursing/	3871
86	Economics, pharmaceutical/	2442

87	exp "fees and charges"/	26279
88	exp budgets/	11747
89	(low adj cost).mp.	22158
90	(high adj cost).mp.	7594
91	(health?care adj cost\$).mp.	3861
92	(fiscal or funding or financial or finance).tw.	76196
93	(cost adj estimate\$).mp.	1337
94	(cost adj variable).mp.	31
95	(unit adj cost\$).mp.	1446
96	(economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.	163776
97	65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96	444367
98	20 and 97	122
99	64 or 98	247
100	remove duplicates from 99	233
101	limit 100 to (english or Spanish)	208

#### **NHS EED y HTA / CRD**

1	MeSH DESCRIPTOR Deep Brain Stimulation EXPLODE ALL TREES IN NHSEED	3
2	((Deep Brain Stimulation)) IN NHSEED	4
3	((Electric Stimulation Therapy) AND (brain)) IN NHSEED	0
4	MeSH DESCRIPTOR Electric Stimulation Therapy EXPLODE ALL TREES IN NHSEED	104

5	MeSH DESCRIPTOR Brain EXPLODE ALL TREES IN NHSEED	19
6	#4 AND #5	1
7	((DBS)) IN NHSEED	1
8	((Bilateral DBS)) IN NHSEED	0
9	((cortical stimulation)) IN NHSEED	0
10	((brain pacemaker)) IN NHSEED	0
11	(((((deep or electric*) NEAR3 brain NEAR3 stimul*))) IN NHSEED	4
12	((neurostimulat*)) IN NHSEED	2
13	(((((brain or cerebral or cingulate or cinguli or capsul* or striatum or accumbens or thalam* or cortex or habenula or subthalamic nucleus or STN or dbs-stn) and (excitation or stimul*) and (deep or depth or electric*))) IN NHSEED	5
14	((Electrical Brain Stimulation)) IN NHSEED	0
15	#1 OR #2 OR #3 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	7



## Anexo 3. Escala de Oxman

<b>Revisor:</b>	<b>Fecha:</b>
<b>REVISIÓN SISTEMÁTICA: Estimulación Cerebral Profunda</b>	
Nº Estudio:	Primer autor:
Fecha de publicación:	Revista:

**1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?**

Sí Sí, parcialmente No se puede saber No

*PISTA: Un tema puede ser definido en términos de la población de estudio, la intervención realizada y los resultados (“outcomes”) considerados*

**2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?**

Sí Sí, parcialmente No se puede saber No

*PISTA: La mejor “clase de estudios” es la que se dirige a la pregunta objeto de la revisión y tiene un diseño apropiado*

**3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y relevantes?**

Sí Sí, parcialmente No se puede saber No

*PISTA:*

- ¿Qué bases de datos bibliográficas se han usado?
- ¿Seguimiento de las referencias?
- ¿Contacto personal con experto?
- ¿Búsqueda también de estudios no publicados?
- ¿Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés?

**4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho lo suficiente para valorar la calidad de los estudios incluidos?**

Sí Sí, parcialmente No se puede saber No

*PISTA: Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar al resultado de los estudios (“No es oro todo lo que reluce”)*

**5. Si los resultados de la revisión han sido combinados, ¿era razonable hacer eso?**

Sí Sí, parcialmente No se puede saber No

*PISTA: Considera si:*

- Los resultados de los estudios eran similares entre si
- Los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados
- Están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados

**Estas 5 preguntas están adaptadas de: Oxman AD, Guyatt GH et al. User's Guides to The Medical Literature. VI. How to use an overview. JAMA 1994; 272 (17): 1367-1371**

## Anexo 4. Instrumento de valoración de las evaluaciones económicas

<b>Revisor:</b>	<b>Fecha:</b>
<b>REVISIÓN SISTEMÁTICA: Estimulación Cerebral Profunda</b>	
Nº Estudio:	Primer autor:
Fecha de publicación:	Revista:

	SÍ	P	No	NA
<p>1) ¿Hubo una pregunta bien definida que pudiera responderse?</p> <p>2) ¿Se aportó una descripción global de las alternativas que competían entre sí?</p> <p>3) ¿Se estableció la efectividad de los programas o servicios?</p> <p>4) ¿Se identificaron todos los costes y consecuencias relevantes de cada alternativa?</p> <p>5) ¿Se midieron con exactitud los costes y consecuencias en unidades físicas adecuadas?</p> <p>6) ¿Se valoraron de forma creíble los costes y consecuencias?</p> <p>7) ¿Se ajustaron los costes y consecuencias según la distribución temporal?</p> <p>8) ¿Se efectuó un análisis incremental de los costes y consecuencias de las alternativas?</p> <p>9) ¿Se tomó en cuenta la incertidumbre en las estimaciones de costes y consecuencias?</p> <p>10) ¿Incluyó la presentación y discusión de los resultados del estudio todos los temas de interés para los usuarios</p>				
<p>S: Sí alcanzado; P: Parcialmente alcanzado; N/NI: No o no se da información; NA: No aplicable (según el diseño del estudio)</p>				

***Estas 10 preguntas están adaptadas de: Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Métodos para la Evaluación Económica de los Programas de Asistencia Sanitaria. Madrid: Ediciones Díaz de Santos (2ª edición); 2001.***



