



Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de tecnologías Sanitarias
y Salud Basada en Evidencia

INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Enfermedad de Parkinson

Tecnología Sanitaria Evaluada: Estimulación cerebral profunda

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley N° 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible Enfermedad de Parkinson. Santiago, MINSAL 2017.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2017



ÍNDICE

1. SOLICITUD.....	5
2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA	5
3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS EVALUADAS	5
4. RESUMEN EJECUTIVO	6
Eficacia de los tratamientos	6
Análisis Económico.....	6
5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	8
Diagnóstico e identificación de subgrupos	8
Criterios prospectivos positivos de apoyo de la enfermedad de Parkinson	9
6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	11
Tratamiento farmacológico.....	11
Tratamiento no farmacológico.....	11
Cirugía	11
7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS.....	12
8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO	13
Pertinencia de la indicación	13
Seguridad	13
Umbral	13
Disponibilidad del Fondo	13
9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS	15
Resultados de la búsqueda de evidencia	15
Resumen de resultados.....	16
10. ANÁLISIS ECONÓMICO	20
Resultados y descripción de la evidencia encontrada	20
Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria.....	26
Acuerdos de riesgo compartido	26
Precio Máximo Industrial	26
Impacto Presupuestario	27
11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES	28
12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	31
13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN	31

14. CONCLUSIÓN	31
REFERENCIAS	32
ANEXO SEGURIDAD	36
Efectos Adversos	36
Efectos neurocognitivos	38



ENFERMEDAD DE PARKINSON

1. SOLICITUD

Estimulación cerebral profunda para enfermedad de Parkinson.

2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Enfermedad de Parkinson.

3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS EVALUADAS

Estimulación cerebral profunda.

4. RESUMEN EJECUTIVO

La Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común (después de la enfermedad de Alzheimer) en el sistema nervioso central, afectando principalmente el sistema motor. Actualmente los medicamentos antiparkinsonianos como levodopa y agonistas dopaminérgicos son la primera línea de tratamiento para EP. Estos medicamentos pueden mejorar los síntomas tempranos de EP, pero se vuelven inefectivos e incluso producen efectos adversos, como disquinesia y síntomas psicóticos, a medida que la enfermedad progresa.

La terapia de estimulación cerebral profunda (ECP) o Deep Brain Stimulation (DBS Therapy) es un tratamiento quirúrgico que puede reducir algunos de los síntomas asociados a la Enfermedad de Parkinson. Para esto, se utiliza un dispositivo médico implantado quirúrgicamente, similar a un marcapasos cardíaco, para administrar estimulación eléctrica en áreas muy definidas del cerebro.

La estimulación de estas áreas bloquea las señales que causan los síntomas motores incapacitantes de la enfermedad de Parkinson. La estimulación eléctrica puede ajustarse de forma no invasiva para aumentar al máximo los beneficios de la terapia. Como resultado, muchas personas logran tener un mayor control sobre los movimientos de su cuerpo.

Eficacia de los tratamientos

La ECP está asociada con un mejoramiento significativo en la función motora, calidad de vida y reducción de dosis de L-dopa

Existe una posibilidad pequeña de serios eventos adversos como Hemorragia Subaracnoidea.

Es necesario que la operación sea realizada por un equipo multidisciplinario y experimentado para asegurar la selección óptima de personas y reducir el riesgo de eventos adversos.

Análisis Económico

La Estimulación Cerebral Profunda resulta ser costo-efectiva en comparación al tratamiento farmacológico convencional. En la mayor parte de evaluaciones económicas encontradas en la

revisión de literatura internacional la Razón de Costo-Efectividad Incremental se ubica bajo el umbral de costo efectividad del país en que se realizó estudio.

Cabe mencionar que las evaluaciones económicas revisadas no fueron concluyentes entre sí al elegir la mejor etapa para aplicar la intervención. Algunos encontraron que la intervención presentaba mejores resultados de costo efectividad si el paciente era intervenido en etapas intermedias en comparación con etapas tardías y tempranas. Mientras que otros estudios encontraron que la intervención en etapas tempranas, resultaba más costo efectiva al compararla con intermedias o tardías.

Finalmente, en diversas evaluaciones económicas se pone énfasis que al considerar los costos sociales, extra sistema de salud, la Estimulación Cerebral Profunda se hace más costo efectiva.

Las agencias de Canadá, Reino Unido e Irlanda recomiendan o consideran políticas de cobertura para este dispositivo.

El impacto presupuestario para el año 2018 alcanza a \$ MM 1456 considerando unas 70 personas al año.

Implementación y efectos en las redes asistenciales

Se estima un número de 392 potenciales beneficiarios del sistema público.

La cirugía podría realizarse en dos centros públicos nacionales: Hospital Carlos van Buren y Hospital Clínico San Borja Arriarán. En ambos centros se podrían intervenir entre 20 y 30 pacientes al año. Se concluye no favorable por capacidad de la red.

Tabla resumen de los tratamientos solicitados

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Parkinson	Estimulador cerebral profundo	Sí	No favorable	Implementación y efectos en las redes asistenciales	Evaluación de redes no favorable.

5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La Enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo progresivo como consecuencia de la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. El diagnóstico de la EP se basa fundamentalmente en la historia clínica y el examen físico (1).

La presentación clínica de la EP incluye entre otros síntomas, hipocinesia (pobreza de movimiento), bradicinesia (lentitud del movimiento), rigidez y temblor de reposo. Aunque la EP es predominantemente un trastorno del movimiento, los pacientes diagnosticados con EP tienen mayor riesgo de presentar depresión, demencia, dolor crónico, entre otros (1).

Al progresar la enfermedad causa discapacidad, llegando a ser significativa, deteriorando la calidad de vida tanto de la persona como de su núcleo familiar y de los cuidadores.

La prevalencia de esta enfermedad se estima en 100-180 por 100.000 (6-11 personas por cada 6.000 de la población general en el Reino Unido) y una incidencia de 4-20 por 100.000. Existe una prevalencia creciente con la edad y una prevalencia e Incidencia más alta en varones (1).

Diagnóstico e identificación de subgrupos

Para el diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson se han establecido 3 grandes pasos:

Presencia de Bradicinesia de manera inequívoca y al menos uno de los siguientes síntomas:

- Rigidez muscular
- Temblor de reposo (4-6 Hz)
- Inestabilidad postural no relacionada con la disfunción visual primaria, cerebelosa, vestibular o propioceptiva.

Considerar los siguientes criterios de exclusión (que pudieran orientar a otras etiologías):

- Historia de golpes repetidos con progresión escalonada de características parkinsonianas
- Antecedentes de lesiones repetidas en la cabeza
- Historia de la encefalitis
- Crisis ocular

- Tratamiento neuroléptico al inicio de los síntomas
- Más de un pariente afecto
- Remisión sostenida
- Características estrictamente unilaterales después de 3 años
- Parálisis de la mirada supranuclear
- Signos cerebelosos
- Afectación autonómica severa temprana
- Demencia severa temprana con alteraciones de la memoria, lenguaje y praxis
- Signo de Babinski
- Presencia de un tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en la TC
- Respuesta negativa a grandes dosis de L-dopa (Si se excluye la malabsorción)
- Exposición MPTP

Criterios prospectivos positivos de apoyo de la enfermedad de Parkinson

Se requieren tres o más para el diagnóstico de Enfermedad de Parkinson:

- Inicio unilateral
- Temblor de reposo presente
- Trastorno progresivo
- Asimetría persistente que afecta a la mayoría
- Excelente respuesta (70-100%) a L-dopa
- Corea severa inducida por L-dopa
- Respuesta de L-dopa durante 5 años o más
- Curso clínico de 10 años o más
- Hiposmia

– Alucinaciones visuales

En relación a la identificación de subgrupos, no existe literatura que describa exactamente el requerimiento de Estimulación Cerebral Profunda (ECP) para personas con EP, NICE define una necesidad esperada de 1% a 10% de las personas con EP.



6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

El objetivo del tratamiento es reducir la velocidad de progresión de la enfermedad, controlar los síntomas y los efectos secundarios derivados de los fármacos que se usan para combatirla. Hasta el momento, la Enfermedad de Parkinson no tiene cura y su terapia consiste principalmente en tratar los síntomas o retardar la progresión de la enfermedad (2).

Tratamiento farmacológico

Destinados principalmente al alivio de síntomas de la enfermedad. Entre los fármacos que se utilizan para el tratamiento de síntomas motores se puede mencionar a levodopa, antagonistas de la dopamina, anticolinérgicos, amantadina e inhibidores de la monoamino oxidasa, entre otros. Por otro lado, se utilizan medicamentos para el tratamiento de síntomas no motores derivados de condiciones relacionadas (comorbilidades o secuelas del tratamiento) como psicosis, demencia, depresión y fatiga.

Tratamiento no farmacológico

Entre las intervenciones no farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se encuentran educación, programas de apoyo, terapias de ejercicios y del lenguaje.

Cirugía

Estimulador cerebral profundo. Es la técnica quirúrgica más utilizada en la actualidad y consiste en estimular eléctricamente a través de la implantación de electrodos en ciertas zonas del cerebro con el objetivo de controlar los síntomas del Parkinson.

Otros procedimientos quirúrgicos: talamotomía, palidotomía, subtalamotomía, entre otros.

7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

La terapia de estimulación cerebral profunda (DBS Therapy) es un tratamiento quirúrgico que puede reducir algunos de los síntomas asociados a la EP. Para esto, se utiliza un dispositivo médico implantado quirúrgicamente, similar a un marcapasos cardíaco, para administrar estimulación eléctrica en áreas muy definidas del cerebro (3).

La estimulación de estas áreas bloquea las señales que causan los síntomas motores incapacitantes de la enfermedad de Parkinson. La estimulación eléctrica puede ajustarse de forma no invasiva para aumentar al máximo los beneficios de la terapia. Como resultado, muchas personas logran tener un mayor control sobre los movimientos de su cuerpo (3).

Este sistema cuenta con tres componentes:

- **Electrodo:** se compone de cuatro cables delgados aislados dispuestos en espiral con cuatro polos en la punta del electrodo. El electrodo se implanta en el cerebro.
- **Extensión:** se conecta al electrodo y se conduce bajo la piel desde la cabeza al tórax superior, pasando por el cuello.
- **Neuroestimulador:** se conecta a la extensión. Este pequeño dispositivo, similar a un marcapasos cardíaco, contiene una batería y componentes electrónicos. El neuroestimulador se implanta normalmente bajo la piel en el tórax, debajo de la clavícula (si el paciente lo requiere, el cirujano puede implantar el neuroestimulador en el abdomen). El denominado, a veces, "marcapasos del cerebro" genera los impulsos eléctricos necesarios para la estimulación.

Estos impulsos eléctricos se envían a través de la extensión y el electrodo hasta las áreas deseadas del cerebro. Los impulsos se pueden ajustar de forma inalámbrica para comprobar o cambiar los parámetros del neuroestimulador (3).

Actualmente los dispositivos no poseen obligatoriedad de registro en nuestro país. Sin embargo, se encuentran indicados para pacientes con enfermedad de Parkinson en agencias de alto nivel.

Existen dos tipos de dispositivos siendo el fabricante Medtronic:

- Dispositivo no recargable (con generador incluido)
- Dispositivo recargable (con generador incluido)

Para efectos de esta evaluación se consideró el dispositivo recargable, dada su mayor vida útil.

8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Pertinencia de la indicación

El dispositivo **cumple el criterio**, dado que cuenta con indicación para el tratamiento de Enfermedad de Parkinson (FDA).

Seguridad

No se encontraron alertas sanitarias que hayan sido reportadas después de la comercialización de la tecnología en agencias regulatorias internacionales, y que hayan implicado el retiro del tratamiento del mercado.

De acuerdo a esto el dispositivo **cumple el criterio**, ya que no presenta alerta sanitaria. El perfil de seguridad este dispositivo se adjunta en el “Anexo Seguridad”. La información contenida en este anexo corresponde a la reportada en Informe de Tecnología Sanitaria “Estimulación cerebral profunda en trastornos neurológicos y psiquiátricos” de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones (4).

De acuerdo a esto, el dispositivo **cumple con el criterio de seguridad**.

Umbral

Dado que la tecnología evaluada corresponde a un dispositivo médico implantable, se considera el costo de adquisición del dispositivo para el cálculo del umbral, el cual se eleva por sobre los \$20 millones de pesos en el caso del dispositivo recargable. Con esto, el costo por paciente al año supera el umbral de alto costo.

Poe ende, **cumple con el criterio** ya que supera el umbral.

Disponibilidad del Fondo

De acuerdo a esto el tratamiento evaluado **cumple con este criterio** ya que, tanto el dispositivo recargable, no sobrepasa la disponibilidad del fondo. El impacto presupuestario de los tratamientos incluidos en esta evaluación es analizado en más detalle en la sección Análisis Económico de este informe.

Para efectos del cálculo de este criterio de ingreso, la disponibilidad del fondo se estimó al alza con un fondo disponible calculado de \$13.000 MM de pesos, con el fin de evitar declarar como no evaluables intervenciones en las que posteriormente pudiera constatarse un impacto presupuestario inferior a lo disponible. Lo anterior, en espera de la holgura presupuestaria informada por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda.



9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Se evaluó la eficacia y efectividad de la Estimulación Cerebral para el tratamiento sintomático de la Enfermedad de Parkinson.

Resultados de la búsqueda de evidencia

La información presentada fue extraída de 3 revisiones sistemáticas publicadas entre los años 2013 y 2016 que evaluaron el dispositivo de estimulación cerebral profunda en comparación con terapia farmacológica (5–7). A continuación, en la Tabla 1, se muestra un resumen con la evidencia encontrada.

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia.	Se encontraron 3 revisiones sistemáticas publicadas entre los años 2013 y 2016 (5–7).
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	Pacientes con enfermedad de Parkinson menores de 70 años.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	Todos los estudios utilizaron la estimulación cerebral profunda comparada con la mejor terapia farmacológica
Qué tipo de desenlaces se midieron	Las distintas revisiones sistemáticas reportaron los siguientes desenlaces, entre otros: Funcionalidad medida con puntuación UPDRS II en on phase Actividad motora con puntuación UPRDS III (on-phase) Complicaciones medidas con puntuación UPRDS IV (on phase) Calidad de vida con puntuación PDQ-39 Evaluación cognitiva Mattis Dementia Rating Scale (mDRS) Complicaciones quirúrgicas hemorrágica Complicaciones quirúrgicas infecciosas
Financiamiento de los estudios	Una de las revisiones utilizadas reporta conflicto de interés de los autores con Medtronic (7).

Resumen de resultados

Los desenlaces reportados, principalmente, corresponden a escalas que evalúan distintos aspectos de la evolución de la enfermedad en los pacientes. A continuación, se explican brevemente los principales desenlaces resumidos.

El UPRDS II (on phase): Test utilizado en Parkinson para medir las capacidades de las personas para sus actividades de la vida diaria, (on phase) se refiere a que el test fue realizado cuando aún existía actividad de los fármacos.

UPDRS III (on phase) (ADSL): Test utilizado en Parkinson para medir las capacidades motoras del paciente, (on phase) se refiere a que el test fue realizado cuando aún existía actividad de los fármacos.

UPDRS IV (on phase): Test utilizado en Parkinson para medir las complicaciones del tratamiento que se pueden sufrir, (on phase) se refiere a que el test fue realizado cuando aún existía actividad de los fármacos.

PDQ-39 (Parkinson Disease Questionnaire): Cuestionario utilizado para medir la calidad de vida, específicamente para los pacientes que sufren Parkinson.

LED (Levodopa Equivalent Dose): Examen utilizado para detectar cuanto sería el equivalente de Levodopa a utilizar para lograr el mismo control para la enfermedad de Parkinson.

Mattis Dementia Rating Scale (mDRS): Test utilizado para poder medir las habilidades cognitivas de los pacientes.

En la Tabla 3 se presenta el resumen de la evidencia sobre la eficacia/efectividad de la Estimulación Cerebral Profunda:

Tabla 3. Resumen de evidencia para Estimulación Cerebral Profunda para Enfermedad de Parkinson

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)*			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin ECP	Con ECP	Diferencia (IC 95%)		
Funcionalidad UPDRS II (ADSL) on phase (6 meses a 3 años)	Nº de participantes : 954 (6 ECAs)	10,4 puntos	7,86 puntos	-2,18 (2,92 menos a 1,45 menos)	⊕⊕○○ BAJAA,b	La utilización de ECP podría disminuir el puntaje obtenido en UPDRS II en 2,18
Actividad motora UPDRS III on phase (6 meses a 3 años)	Nº de participantes : 626 (3 ECAs)	19,13 puntos	15,2 puntos	-3,93 (4,28 menos a 3,59 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	La utilización de ECP disminuye en 3.93 puntos la escala de UPDRS II en on phase
Complicaciones UPDRS IV on phase (6 meses a 3 años)	Nº de participantes : 1247 (8 ECAs)	8,8 puntos	5 puntos	-3,8 (4,2 menos a 3,54 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADAa	La utilización de ECP disminuye en 3.93 puntos la escala de UPDRS II en on phase
Calidad de Vida PDQ 39 (6 meses a 3 años)	Nº de participantes : 1108 (6 ECAs)	39,58 puntos	31,65 puntos	-7,93 puntos menos (8,51 menos a 7,35 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	La utilización de ECP disminuye en 7.93 puntos la escala de PDQ-39
Necesidad de Levodopa, medida como LED (Levodopa equivalent dose) (6 meses a 3 años)	Nº de participantes : 654 (5 ECAs)	1135 mg.	718 mg.	-417mg. (-565,8 mg. a -268,2 mg)	⊕⊕⊕○ MODERADAb	La utilización de ECP probablemente disminuye en 417 mg. la utilización de Levodopa

Evaluación cognitiva Mattis Dementia Rating Scale (mDRS) (6 meses a 3 años)	Nº de participantes :158 (2 ECAs)	140 puntos	139 puntos	1,00 punto menos (2,04 menos a 0,05 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	La utilización de ECP disminuye en 1 punto el Mattis Dementia Rating Scale (mDRS)
--	--------------------------------------	------------	------------	--	--------------	---

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

El riesgo sin Estimulación Cerebral Profunda está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos

**En las variables continuas del grupo control se utiliza la mediana de la media observable*

ECP: Estimulación Cerebral Profunda; CI: Intervalo de confianza; ECA: Ensayo controlado aleatorizado

a. Riesgo de sesgo. Dos estudios no muestran cómo se realizó el ocultamiento de la secuencia de aleatorización, ni si los pacientes o revisores fueron ciegos (8,9).

b. Se muestra una alta inconsistencia debido a una alta heterogeneidad (I²) en el meta análisis.

c. El valor tiene un estrecho intervalo de confianza, pero no se logra tener certeza si va a favor o en contra del outcome.

Consideraciones adicionales

Los desenlaces que fueron incluidos en este resumen son aquellos considerados como críticos en la toma de decisión por los autores de esta síntesis, con el apoyo de expertos en el área. Al respecto, este trabajo se basó en el realizado en el contexto de piloto clínico para la Estimulación Cerebral Profunda en nuestro país.

Cabe resaltar que debido a que se trata de la evaluación de un dispositivo, la metodología de revisión de revisiones sistemáticas tuvo ciertas adaptaciones en relación a las utilizadas para medicamentos (10).

10. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se evaluó económicamente la Estimulación Cerebral Profunda para el tratamiento de pacientes con Enfermedad de Parkinson.

Resultados y descripción de la evidencia encontrada

Se encontraron 7 publicaciones de evaluaciones económicas (Tabla 4) para la intervención evaluada en la población bajo estudio.

Los estudios encontrados que modelaron la historia natural de la enfermedad de Parkinson a lo largo de la vida del paciente, utilizaron modelos Markov para proyectar las utilidades y los costos. Las probabilidades de transición y utilidades en estos casos, fueron obtenidos de la literatura. Los estudios que midieron los costos y utilidades en horizontes de tiempo más cortos, por lo general lo hicieron en estudios observacionales de una misma población a la que se le realizó encuestas de calidad de vida y medida de uso de recursos antes y después de la intervención con el fin de poder comparar ambos resultados.

Excepto por un estudio (11), los costos reportados y utilizados en los modelos fueron los costos médicos directos.

Si bien todos los estudios encontrados reportaron el resultado final de la evaluación económica como costos por QALY, hubo variabilidad en las escalas para utilizadas para medir el estado de avance o gravedad de los pacientes diagnosticados con Parkinson. Las escalas más utilizadas fueron la de Hoehn & Yahr (H&Y) y la Escala unificada para la evaluación de la Enfermedad de Parkinson o Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).

El resumen de los resultados de las evaluaciones económicas encontradas en la literatura se muestra en la Tabla 4. Adicionalmente, se pueden establecer las siguientes consideraciones respecto a la evidencia encontrada:

En varios estudios se plantea que al tomar en cuenta los costos sociales de en los estados avanzados de la enfermedad, el ECP sería una opción más costo efectiva al compararla con el tratamiento habitual de estos pacientes. Esto tomando en cuenta los costos asociados al cuidado de estos pacientes, y la pérdida de productividad laboral.

Los estudios que midieron los efectos y costos de la intervención en diferentes etapas de la enfermedad de Parkinson, no fueron concluyentes entre sí al elegir la mejor etapa para aplicar la intervención. Algunos encontraron que la intervención presentaba mejores resultados en la evaluación económica si el paciente era intervenido en etapas intermedias en comparación con etapas tardías y tempranas (12). Otros encontraron que la intervención en etapas tempranas, resultaba más costo efectiva al compararla con intermedias o tardías (13).

Los análisis económicos que midieron el costo de las hospitalizaciones y consultas médicas de los pacientes antes y después de la intervención concuerdan que existe una disminución importante y significativa en el uso de este tipo de recursos y que puede ser medida en el corto plazo.

Hubo variaciones en la metodología de las evaluaciones económicas encontradas. Muchas de ellas presentaban horizontes temporales muy cortos (1 a 2 años) que no permiten proyectar el uso de recursos, beneficios o posibles efectos adversos de la intervención a lo largo de la vida del paciente.

En general, mientras mayor era el horizonte de tiempo en los análisis, más probabilidades tenía la intervención de ser costo-efectiva a los umbrales en cada estudio.

A pesar de que se utilizaron 2 escalas diferentes para medir el estado de avance o gravedad de los pacientes diagnosticados con Parkinson entre los estudios, se ha observado una buena correlación entre ambas escalas (14).

Tabla 4. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas

Autor. (año)	País, moneda, año.	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
Pietzsch JB. 2016 (15)	EEUU, USD, 2014	Enfermedad de Parkinson avanzada con discinesias (que limita su capacidad para realizar las actividades de la vida diaria, a pesar de recibir una terapia médica óptima)	Tratamiento convencional	Pagador de salud	10 años	A 10 años: ECP: USD \$130.510 Tratamiento habitual: USD \$91.026	23.404 USD/QALY	Análisis de sensibilidad determinístico de una vía. Las variables que más influyeron el resultado fueron: Recambio del ECP, Costo del ECP y costo del tto de las caídas relacionadas al tto.	La mayoría de los autores tienen relación directa o indirecta con Medtronic	Entre 50.000 y 150.000 USD/QALY	El ECP es costo-efectivo frente al tto convencional en EEUU desde el punto de vista del pagador de salud aumentando la calidad de vida de los paciente.
Fundament T. 2016 (16)	UK, Libra, NR (presume 2012)	Adultos diagnosticados con Parkinson y discinesias por 3 años o menos.	Tratamiento convencional	Pagador de salud	15 años	Costo total en 15 años ECP: £73.077/pte vs Tratamiento habitual £46.278/pte	19.887 £/QALY	Análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico que mostró alta probabilidad del ECP de ser una alternativa costo-efectiva. Variables que más aportan incertidumbre: progresión de la enfermedad y cálculo de la calidad de vida.	Medtronic: en el desarrollo del modelo y manuscrito, diseño del estudio y decisión de publicación	30.000 £/QALY	El ECP es una intervención costo-efectiva en pacientes en etapa temprana de la enfermedad al compararlo con el tto convencional.

Kawamoto Y, 2015 (12)	Japón, USD y Yen, 2014.	Pacientes en varios estados de Parkinson de acuerdo a la escala H&Y	Tratamiento convencional	Pagador de salud	10 años	El costo incremental de la intervención es de \$ 85.100 USD (ECP: 144.600 USD y Tto convencional: 59.500).	70.200 USD/QALY para DBS en estadio temprano. 25.600 USD/QALY para estadio intermedio y 27.200 USD/QALY cuando la intervención se realiza en ptes con estadio avanzados de la enfermedad.	Análisis de sensibilidad probabilístico. Probabilidad que la intervención sea costo-efectiva al umbral de Inglaterra es superior al 93%. Los intervalos de confianza de las variables no se conocían, por lo que variaron arbitrariamente cada una de ellas para realizar el análisis de sensibilidad.	Declaran no tener conflictos de interés	Se asume el de Inglaterra 30.000 £/QALY.	El ECP es costo-efectivo frente al tto convencional en Japón desde el punto de vista del pagador de salud sobre todo, en etapas intermedias de la enfermedad.
Zhu X. 2014. (17)	Hong Kong, USD, NR	Adultos diagnosticados con Parkinson y discinesias durante tto farmacológico o óptimo.	Tratamiento habitual tomado de los mismos ptes pre intervención.	NR. Se presume Pagador de salud.	1 y 2 años	Costos médicos directos: Pre intervención \$54.422; 1 año post-intervención \$379.310.	Primer año: 123.110 USD/QALY; 62.846 USD/QALY.	NR	Hospital de Hong Kong	NR	El ECP es costo-efectivo frente al tto convencional para el tto Parkinson avanzado.

Eggington S. 2014 (18)	UK, Libras, 2011	Pacientes en varios estados de Parkinson de acuerdo a la escala H&Y	Tratamiento convencional	Pagador de salud	5 años	Costos del tto habitual: £48.243. Costos de la intervención + tto habitual: £68.970	20.678 €/QALY	Análisis de sensibilidad determinístico de una vía. Las variables que más influyeron los resultados fueron las utilidades de cada estado de salud y el costo del tto farmacológico	Medtronic financió el estudio. Además algunos autores	30.000 €/QALY	El ECP es una intervención costo- efectiva en pacientes con etapa avanzada elegibles para cirugía.
Valdeorol F. 2007 (18)	España, Euros, NR	Parkinson avanzado y discinesias a pesar del tto farmacológico o óptimo.	Tratamiento convencional	NR. Se presume paciente y pagador de salud.	1 año	Se midieron costos directos médicos y no médicos.	34.389 €/QALY.	Análisis de sensibilidad determinístico de escenarios donde cambiaron variables arbitrariamente	NR	NR	El ECP es una intervención costo- efectiva en pacientes con etapa avanzada en España.

Dams J. 2013 (13).	Alemania, 2010	Parkinson y discinesias a pesar del tto farmacológico	Tratamiento convencional	Pagador de salud	De por vida, 1, 5 y 20 años.	<p>Etapa intermedia: Tto hab= 126.180 ECP= 133.174</p> <p>Etapa Temprana: Tto hab= 154.683 ECP= 158.772</p> <p>Etapa tardía: Tto hab= 84.573 ECP= 97.246.</p>	<p>Etapa intermedia: 6.994 Euro/QALY</p> <p>Etapa Temprana: 4.089 Euro/QALY</p> <p>Etapa tardía: 12.673 Euro/QALY</p>	<p>Análisis de sensibilidad determinístico. Variables que más influyen en los resultados son las utilidades del ECP, utilidades hasta el recambio de batería y tasa de descuento. Cuando se contemplaba un equipo sin necesidad de recambio de batería el ECP dominaba frente al tto habitual.</p>	Ministerio de educación e investigación de Alemania.	32,000 Euro/QALY	El ECP es una intervención costo-efectiva. Se recomienda su reembolso en el sistema de salud Alemán.
--------------------	----------------	---	--------------------------	------------------	------------------------------	---	---	--	--	------------------	--

ECP: Estimulación Cerebral Profunda; NA: No aplica; NR: No reportado. Tto: Tratamiento.

Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria

Las recomendaciones encontradas en otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias son:

NICE en Inglaterra recomienda su uso para pacientes con enfermedad de Parkinson cuyos síntomas no son controlados adecuadamente con un tratamiento farmacológico óptimo (19).

En Irlanda, se financia el estimulador cerebral profundo desde el año 1997 con más de 130 pacientes tratados hasta el 2012 entre los que se encuentran los pacientes diagnosticados con Parkinson. Se realizó una evaluación de tecnología sanitaria en el 2012 que encontró evidencia que indica que la intervención es efectiva en ciertos pacientes con enfermedad de Parkinson (20).

CADTH: Basado en guías y recomendaciones de sociedades científicas se recomienda el uso del ECP bilateral para pacientes con Parkinson que no logran un control adecuado de su discinesia con una terapia farmacológica adecuada, o que son intolerantes a la terapia farmacológica (21).

Acuerdos de riesgo compartido

No se encontraron acuerdos de riesgo compartidos para esta tecnología en este tipo de población. Fue posible identificar en Australia un programa de financiamiento cubierto por el seguro de salud para poder crear evidencia que permitiera disminuir la incertidumbre que genera esta intervención en relación a la seguridad, eficacia y costo al largo plazo para pacientes con Parkinson (22).

Precio Máximo Industrial

Precio Máximo Industrial El precio de referencia internacional considerado para el tratamiento de la distonía asistida con el ECP no recargable fue encontrada en las bases reportadas por el gobierno del Perú. El precio obtenido es \$14.185.536.

A nivel nacional el estimulador cerebral recargable fue adquirido por el Hospital Carlos Van Buren por aproximadamente \$24 millones de pesos, según lo indicado en su canasta de costos para esta intervención, en el marco de un programa piloto para el uso del ECP en la enfermedad de Parkinson.

Por último, contemplando el costo de la cotización recibida por el Ministerio de Salud, el Precio Máximo Industrial para el ECP recargable, no se cuenta con información de Mercado Público y de otros países que hayan comprado este producto, por lo que el Precio Máximo Industrial es de \$17.255.000.

Impacto Presupuestario

Se determinó una necesidad esperada de aproximadamente un 1,8% de paciente con Parkinson bajo control, que podrían postular a la ECP tomando en cuenta la epidemiología chilena y la opinión de expertos. Si se considera una demanda total expresada GES en FONASA de 19.483 personas con EP (datos Estudio de Verificación de Costos 2015), se estima un total de 351 personas candidatas a cirugía. Dado esto se asume que se tratarían unas 70 personas cada uno de los cinco años considerados.

De acuerdo al precio ofertado por el proveedor, para el equipo recargable, es de \$17.255.000.

Tabla 1 Proyección IP

Año	Precio Dispositivo	Impacto presupuestario del tratamiento
2018	\$ 20.738.785	\$ 1.455.862.672
2019	\$ 21.360.948	\$ 1.499.538.552
2020	\$ 22.001.776	\$ 1.544.524.709
2021	\$ 22.661.830	\$ 1.590.860.450
2022	\$ 23.341.685	\$ 1.638.586.263

11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Nombre Patología: Enfermedad de Parkinson

Garantía: Deep brain stimulation

Población Bajo Control: 21.792 personas con enfermedad de Parkinson (Sigges2017)

Especialidades requeridas: Neurólogos con formación en neurofisiología y especialistas en trastornos del movimiento, Neurocirujano, especialista en neurocirugía funcional

Equipo Profesional de Apoyo: Enfermera, Técnico paramédico Kinesiólogo

Exámenes Asociados: RNM, TAC y Eco Doppler transcraneal.

Otros requerimientos: Marco estereotáxico, Software de fusión de imágenes y planificación de trayectoria y equipamiento de monitorización para microregistro y estimulación.

Red de atención Potencial:

Establecimientos con pacientes Por Servicio de Salud (oferta Institucional)				
Necesidad de ECP en pacientes con EP va de 1 a 10%. En Chile, por opinión de expertos: 1,8% de pacientes con EP que sería de 392 pacientes .				
62.- Enfermedad de Parkinson				
Aconcagua	442	Del Reloncaví	547	
Antofagasta	525	Iquique	225	
Araucanía Norte	356	Magallanes	193	
Araucanía Sur	1184	Metro Central	1060	
Arauco	193	Metro Norte	990	
Arica	296	Metro Occidente	1370	
Atacama	249	Metro Oriente	987	
Aysen	156	Metropolitano Sur	1355	
BioBio	457	Metro Sur Oriente	1415	
Chiloe	312	Nuble	865	
Concepcion	915	Osorno	375	
Coquimbo	1079	Talcahuano	409	
del Lib B.OHiggins	1318	Valdivia	617	
del Maule	1466	Valparaíso S.A	749	
Vina del M.Quillota	1687			
La oferta en redes se circunscribe a solo 2 centros : H.Carlos Van Buren y Hospital San Borja Arriarán, con una capacidad de 10 a 15 cirugías al año para ambos centros. Insuficiente para la demanda creciente de 392 posibles candidatos				

Establecimientos Privados con pacientes (oferta Privada)				
Clínica Alemana , pionera en Cirugía de Parkinson a cargo del Dr. Pedro Chana.Han realizado mas de 15 cirugías estos últimos 15 años.				
Clínica Davila está recientemente realizando cirugía de Parkinson .				
Brechas	Oferta en REDES	RRHH	Equipamiento	Otro
Acceso pabellon	H.Carlos Van Buren: 1 cirugía cda 1 o 2 meses	solo 1 neurocirujano capacitado	Cuentan con RNM, Scanner,	Camas UTI
No tienen Resonador	H.San Borja Arriarán : 1 cirugía mensual	solo 1 neurocirujano capacitado	En el INCA se realiza la RNM	
Arriendan Arco en C		No hay residencia 24/7 de neurocirugía	Cuentan con TAC y Eco.	
Demanda Expresada GES FONASA		% de Personas requirentes de ECP		N° de Personas postulantes
21.792		1,80%		392

Recursos disponibles en la red pública							
		H.San Borja		Observaciones	H.Carlos Van Buren/SSVALPO-SA		Observaciones
		si	no		si	no	
Programa de Enfermedad Parkinson	¿Existe programa de E.Parkinson en su establecimiento?	X			X		
	Si existe: ¿Qué especialistas participan en este programa?	NEUROLOGOS ADULTOS, NEUROCIRUJANO		DRES. PABLO SALINAS, MACARENA RETAMAL, GERARDO NETZ, DAVID AGUIRRE	Neurologo especialista en trastornos del movimiento y neurologo general		
	¿Cuántos pacientes con EP tienen en control, aprox?	400 EN EL HOSPITAL SAN BORJA, 65 EN HOSPITAL DEL CARMEN, DE UN UNIVERSO DE +/-1.000 PACIENTES DEL AREA CENTRAL			700	Estamos en coordinación y colaboración con el Hospital Gustavo Fricke de Viña del Mar, que cuenta a su vez con 400 pacientes en control	
Recursos Humanos	¿Cuentan con neurocirujanos capacitados en neurocirugía funcional y en Estimulación cerebral profunda? Y ¿Cuántos?	X		UNO	si		Contamos con un neurocirujano capacitado (Carlos Bennett). Planificamos capacitar un segundo neurocirujano una vez comencemos con un programa quirúrgico.
	¿Cuentan con neurólogo con capacitación en trastornos del movimiento?	X		DR. PABLO SALINAS	si		Dra. Lilian Acevedo
	¿Cuentan con neurólogo con formación en neurofisiología?	X		DR. RAMIRO ZEPEDA	si		Dr. Juan Pablo Gigoux
	¿Cuentan con residencia de neurocirugía o de llamada?	X		de llamada (horario inhabil)	si		Contamos con neurocirujano presencial las 24 horas
	¿Está el resto del equipo multidisciplinario capacitado para el manejo de estos pacientes?	X			si		

Equipamiento	¿Cuentan con equipamiento o acceso oportuno a: Resonancia nuclear magnética, tomografía axial computarizada?	X		SE DISPONE DE TAC EN EL HOSPITAL, RESONANCIA PARA ESTUDIO SE REALIZA EN INCA	si		
	¿Qué otro equipamiento requieren para confirmación diagnóstica? ¿Cuentan con él?	EL DIAGNÓSTICO ES CLÍNICO.			No se necesita otro equipamiento para la confirmación diagnóstica		Para el procedimiento mismo se requiere de un marco estereotáxico, software de fusión de imágenes y planificación de
Camas Hospitalarias	¿Qué nivel de cuidado tiene un paciente con cirugía ECP?	ALTO			Post-operatorio inmediato en recuperación, 1 día en intermedio y 1 o 2 días en sala de neurología		
	¿Cuántos días de hospitalización se considerarán para un paciente de cirugía de ECP?	5			3 o 4 días		
	¿Cuentan con acceso expedito a camas UPC?	X			si		Nuestro centro cuenta con UCI y UCIM dedicadas principalmente a patología
	¿Cuentan con acceso a camas medias?	X			si		
	De acuerdo a su población ¿Cuántos pacientes estima usted mensual como candidatos a Cirugía de ECP?	LA POBLACIÓN LOCAL DEL AREA CENTRAL ES DE 1000 PACIENTES APROX. CON EP, LO QUE HACE CANDIDATOS A CIRUGÍA MÁXIMO UNO MENSUAL SOLO DEL AREA CENTRAL.			1 paciente cada 1 a 2 meses		
	¿Tienen protocolo clínico para la cirugía de EP?	X			si		
Seguimiento y monitoreo	¿Qué profesional realiza el seguimiento del paciente al alta?			NEUROLOGO Y NEUROCIRUJANO	Neurologo especialista en trastornos del movimiento		
	¿Cuántos controles se realizarían en el nivel secundario?			5 AL AÑO POR PACIENTE	los primeros 3 meses control seriado cada 15 días		
	¿Se mantiene el seguimiento en la Atención Primaria?	X		SE NECESITA SEGUIMIENTO FARMACOLÓGICO POR GES, BAJO SUPERVISIÓN DE NEUROLOGO.	si		
	¿Cuántos controles al año?	2 AL AÑO EN APS			En atención primaria lo programado según guía GES y a nivel secundario (después de pasado los 3 primeros meses, habiendo reestablecido las dosis necesarias de fármacos) 1 control cada 3 meses o en SOS según necesidad		

Conclusión:

No se recomienda, ya que existe implementación en la Red limitada, centralizada en dos establecimientos, con equipamiento muy especializado y de alto costo.

Existen brechas de acceso a pabellón.

En conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, no se continúa con la evaluación.

12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

14. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera no favorable, dado el impacto en las redes asistenciales, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo Ministerio.

REFERENCIAS

1. Royal College of Physicians. Parkinson's Disease. Natl Collab Cent Chronic Cond. 2007;
2. MINSAL. Guía Clínica Enfermedad de Parkinson. 2010.
3. Enfermedad de Parkinson y cómo funciona DBS Therapy.
4. Perestelo-Perez L, Rivero-Santana A, Serrano-Perez P, Panetta J. Estimulación Cerebral Profunda en trastornos neurológicos y psiquiátricos. 2013.
5. Mathers J, Rick C, Jenkinson C, Garside R, Pall H, Mitchell R, et al. Patients' experiences of deep brain stimulation for Parkinson's disease: a qualitative systematic review and synthesis. *BMJ Open*. British Medical Journal Publishing Group; 2016;6(6):e011525.
6. Papageorgiou PN, Deschner J, Papageorgiou SN. Effectiveness and adverse effects of deep brain stimulation: umbrella review of meta-analyses. *J Neurol Surg Part A Cent Eur Neurosurg*. Georg Thieme Verlag KG; 2017;78(02):180–90.
7. deSouza R, Moro E, Lang AE, Schapira AH V. Timing of deep brain stimulation in Parkinson disease: a need for reappraisal? *Ann Neurol*. Wiley Online Library; 2013;73(5):565–75.
8. Schüpbach WMM, Maltete 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*. AAN Enterprises; 2007;68(4):267–71.
9. Weaver FM, Follett KA, Stern M, Luo P, Harris CL, Hur K, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease Thirty-six-month outcomes. *Neurology*. AAN Enterprises; 2012;79(1):55–65.
10. Ackerman SJ. Therapeutic and diagnostic device outcomes research. *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*; 2011.
11. 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. *Mov Disord*. 2007 Nov;22(15):2183–91.

12. Kawamoto Y, Mouri M, Taira T, Iseki H, Masamune K. Cost-Effectiveness Analysis of Deep Brain Stimulation in Patients with Parkinson's Disease in Japan. *World Neurosurg.* 2016 May;89:628–35.e1.
13. 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. *Mov Disord.* 2013 Jun;28(6):763–71.
14. Stebbins GT, Goetz CG. Factor structure of the unified Parkinson's disease rating scale: Motor examination section. *Mov Disord.* 1998 Jul;13(4):633–6.
15. Pietzsch JB, Garner AM, Marks WJ. Cost-Effectiveness of Deep Brain Stimulation for Advanced Parkinson's Disease in the United States. *Neuromodulation Technol Neural Interface.* 2016 Oct;19(7):689–97.
16. Fundament T, Eldridge PR, Green AL, Whone AL, Taylor RS, Williams AC, et al. Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications: A UK Cost-Effectiveness Analysis.
17. Zhu XL, Chan DTM, Lau CKY, Poon WS, Mok VCT, Chan AYY, et al. Cost-Effectiveness of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for the Treatment of Advanced Parkinson Disease in Hong Kong: A Prospective Study. *World Neurosurg.* 2014 Dec;82(6):987–93.
18. Eggington S, Valldeoriola F, Chaudhuri KR, Ashkan K, Annoni E, Deuschl G. The cost-effectiveness of deep brain stimulation in combination with best medical therapy, versus best medical therapy alone, in advanced Parkinson's disease. *J Neurol.* 2014 Jan;261(1):106–16.
19. Parkinson's disease in adults | Guidance and guidelines | NICE. NICE; 2017.
20. Flatter M, Harrington P, Moran P, Murphy L, O'Neill M, Teljeur C, et al. Health technology assessment of a national deep brain stimulation service in Ireland. Health Information and Quality Authority (HIQA). 2012.
21. CADTH. Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease and Neurological Movement Disorders: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines. 2010.

22. McCabe C. Funding the Unfundable: Mechanisms for Managing Uncertainty in Decisions on the Introduction of New and Innovative Technologies into Healthcare Systems. *Pharmacoeconomics*.
23. 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. *N Engl J Med. Mass Medical Soc*; 2006;355(9):896–908.
24. 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. American Medical Association*; 2009;301(1):63–73.
25. 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 Neurol. Elsevier*; 2010;9(6):581–91.
26. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med. Mass Medical Soc*; 2013;368(7):610–22.
27. Okun MS, Gallo B V, 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 Neurol. Elsevier*; 2012;11(2):140–9.
28. 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 Neurol. Elsevier*; 2013;12(1):37–44.
29. 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. Mass Medical Soc*; 2010;362(22):2077–91.
30. 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. *Mov Disord. Wiley Online Library*; 2006;21(S14).

31. Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Tröster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* Elsevier; 2006;5(7):578–88.
32. 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 Neurol.* Elsevier; 2008;7(7):605–14.

ANEXO SEGURIDAD

Efectos Adversos

Deuschl et al. (2006) (23) encontraron un mayor porcentaje de efectos adversos (EAs) graves (muertes y reingresos hospitalarios) en el grupo de Estimulación Cerebral Profunda (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) (24) 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) (25) 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) (8) , 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) (26) 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) (27) 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) (28) no observaron diferencias significativas entre grupos en EAs graves o moderados, como tampoco Follett et al. (2010) (29).

La RS de Kleiner-Fisman et al. (2006) (30), que incluye en su mayoría estudios no controlados, obtuvo un 84% de pacientes (a los que aplicó ECP del Núcleo Subtálmico (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 maníacos y un 3.5% de otros trastornos psiquiátricos.

Varios de los ECAs descritos evaluaron diferentes trastornos psiquiátricos mediante escalas de síntomas. La Revisión Sistemática (RS) de Deuschl et al. (2006) (23), con la Escala de Valoración de la Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) y la RS de Weaver et al. (2009) (24), con el Beck Depression Inventory II (BDI-II) no encontraron diferencias significativas en relación con la depresión, mientras que Schuepbach et al. (2013) (26), 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 Follett et al.

(2010) [(29) 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) (23), Weaver et al. (2009) (24), y Schuepbach et al. (2013) (26), no encontraron diferencias significativas en la MDRS (este último autor tampoco en la UPDRS I, al igual que Okun et al. (2012) (27)), ni Williams et al. (2010) (25) con la Dementia Rating Scale II (DRS-II).

Efectos neurocognitivos

En 2006, Parsons et al. (31) 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.

Schuepbach et al. (2007) (8) 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) (32) ofrecieron resultados de pruebas neurocognitivas de la muestra de Deuschl et al. (2006) (23). 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) (9) 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) (27) 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) (29) 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.