Estimulación cerebral profunda adaptativa en la enfermedad de Parkinson

Adaptive Deep Brain Stimulation in Parkinson's disease

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes

Avalia-t, ACIS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

MINISTERIO DE SANIDAD

RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

AXENCIA GALEGA DE COÑECEMENTO EN SAÚDE

Estimulación cerebral profunda adaptativa en la enfermedad de Parkinson

Adaptive Deep Brain Stimulation in Parkinson's disease

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes

Avalia-t, ACIS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

MINISTERIO DE SANIDAD

RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

AXENCIA GALEGA DE COÑECEMENTO EN SAÚDE

BALBOA BELTRÁN, EMILIA

Estimulación cerebral profunda adaptativa en la enfermedad de Parkinson / Emilia Balboa Beltrán, … [*et al.*] — Madrid: Ministerio de Sanidad; Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS, Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; 2025.

1 archivo pdf; — (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: Anticipo de edición

Depósito Legal: En trámite

1. Evaluación de la Tecnología Biomédica 2. Enfermedad de Parkinson 3. Estimulación cerebral profunda I. Faraldo Vallés, María José. II. Puñal Riobóo, Janet. III. Casal Acción, Beatriz. IV. España. Ministerio de Sanidad V. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.

Dirección: María José Faraldo Vallés

Autoría: Emilia Balboa Beltrán, María José Faraldo Vallés, Janet Puñal Riobóo

Documentalista: Beatriz Casal Acción

Declaración de interés:

Todos los profesionales que han participado en este proyecto de evaluación han completado el formulario de declaración de intereses. Tras la aplicación del procedimiento de gestión de los conflictos de intereses de la Red Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS se declara que: ningún profesional fue excluido del proceso en base a la información declarada.

Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y puntos clave, que son responsabilidad exclusiva de las autoras.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Edición: 2025

Edita: Ministerio de Sanidad.

Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t.

NIPO: Anticipo de edición

Contacto: Avalia_t.Acis@sergas.es

Maquetación: Gráficas Garabal

Este documento ha sido realizado por la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 23 de junio de 2023.

Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento, que se prevé que va a tener impacto en la calidad de vida y en el sistema sanitario. Se contribuye así a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

Para citar este informe:

Balboa Beltrán E, Faraldo Vallés MJ, Puñal Riobóo J, Casal Acción B. Estimulación cerebral profunda adaptativa en la enfermedad de Parkinson. Madrid: Ministerio de Sanidad; Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud; 2025.

MINISTERIO DE SANIDAD

Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

AXENCIA GALEGA DE COÑECEMENTO EN SAÚDE

Agradecimientos

Avalia-t agradece a los doctores Fernando Alonso Frech, Francisco Javier Grandas Pérez y José María Óscar Prieto González, así como a los representantes de las compañías Medtronic y Newronika, su colaboración en este proyecto por sus valiosas observaciones y sugerencias, que han permitido mejorar significativamente el resultado final de este informe.

Índice

Agradecimientos 5
Lista de abreviaturas 8
Lista de tablas 9
Lista de figuras 9
Puntos clave 10
Fecha de elaboración de la ficha técnica 11
Datos generales 11
Nombre de la tecnología 11
Compañías comerciales o elaboradoras del producto 11
Breve descripción de las tecnologías 11
Población diana 19
Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología 19
Área de especialización/abordaje 24
Dirección web de los documentos de evaluación de tecnologías publicados 24
Desarrollo y uso de la tecnología 25
Grado de desarrollo de la tecnología 25
Tipo y uso de la tecnología 25
Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología 25
Relación con tecnologías previas 25
Tecnología alternativa en uso actual 26
Aportación de la nueva tecnología en relación con la tecnología previa 32
Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones 34
Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica 35
Incidencia/prevalencia 35
Carga de la enfermedad 35
Requerimientos para usar la tecnología 36
Requerimiento de infraestructura y formación 36
Coste y precio unitario 36
Resultados 37

Evidencia localizada 37
Riesgos y seguridad 38
Eficacia/efectividad 39
Evaluación económica 40
Impactos 43
Impacto en salud 43
Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología 43
Impacto económico de la tecnología 43
Difusión e introducción esperada de la tecnología 44
Recomendaciones e investigación en curso 45
Investigación en curso 45
Guías y directrices 54
Autoría 55
Referencias bibliográficas 57
Anexos 63
Anexo 1. Resumen de la metodología empleada 63
Anexo 2. Tablas resumen de la información de los estudios localizados.. 64

Lista de abreviaturas

AVAC: año de vida ajustado por calidad

CE: Conformidad Europea

ACE: análisis coste-efectividad

CADTH: Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (en inglés, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*)

ECP: electroestimulación cerebral profunda

ECPa: electroestimulación cerebral profunda adaptativa

ECPc: electroestimulación cerebral profunda continua

ECP-NST: electroestimulación cerebral profunda en el núcleo subtalámico

ECP-GPi: electroestimulación cerebral profunda en el globo pálido interno

EP: enfermedad de Parkinson

GB: ganglios basales

GII: generador de impulsos implantable

IRM: imagen por resonancia magnética

IVA: impuesto sobre el valor añadido

MA: metanálisis

MDS-UPDRS: Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson Modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento (en inglés, Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale)

PCL: potencial/es de campo local/es

RS: revisión sistemática

RM: resonancia magnética

Lista de tablas

Tabla 1. Especificaciones del sistema AlphaDBS® y Percept®. 18
Tabla 2. Características de los pacientes incluidos en los estudios sobre ECPa 38
Tabla 3. Resultados en relación con los eventos adversos 39
Tabla 4. Resultados en relación con la eficacia 40
Tabla 5. Revisiones sistemáticas. 64
Tabla 6. Estudios primarios. 67

Lista de figuras

Figura 1. Arquitectura del sistema AlphaDBS. 14
Figura 2. Percept™ RC Recargable (B35300) y Percept™ PC No recargable (B35200). 15
Figura 3. Componentes del sistema Percept.. 16
Figura 4. Algoritmo para el tratamiento de la enfermedad Parkinson avanzada. Terapias de segunda línea. 23
Figura 5. ECPa vs ECPc. 26
Figura 6. Implantación de electrodos para la estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson. 28

Puntos clave

La estimulación cerebral profunda (ECP) ha demostrado mejorar el control de síntomas en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) avanzada, por lo que actualmente es uno de los tres tratamientos disponibles en pacientes menores de 70 años, sin deterioro cognitivo, con síntomas motores no controlados y con tratamiento médico optimizado.

A pesar de los beneficios en el control de síntomas, la efectividad de la ECP disminuye con el tiempo debido a la evolución de la enfermedad. La terapia no llega a controlar adecuadamente síntomas axiales como la alteración de la marcha y del lenguaje. Además, la sobreestimulación con ECP puede dar lugar a eventos adversos como discinesias, impulsividad o ganancia de peso que podrían estar relacionados con la sobreactivación del subtálamo.

Los dispositivos de ECP convencional producen estimulación de forma continua, aunque los síntomas de la Enfermedad de Parkinson (EP) son dinámicos y no siempre se presentan de igual forma. Estos dispositivos se programan en frecuencia, pulso e intensidad para adaptarse a cada paciente. En cambio, los nuevos dispositivos de ECP, conocidos como dispositivos de ECP adaptativa (ECPa), se adaptan a la dinámica de cambios en la actividad neurofisiológica de los pacientes según la información suministrada por marcadores fisiológicos de la actividad neural, por lo que proporcionarían un patrón de estímulo personalizado que minimizaría la aparición de eventos adversos, como los relacionados con la sobreestimulación.

Ninguno de estos dispositivos de ECPa, que son los mismos que para la ECP convencional, pero que pueden funcionar en modo adaptativo, dispone de certificación del regulador para su uso en este modo en el contexto europeo.

Actualmente, están pendientes de publicación los resultados de estudios en marcha que permitirán establecer la efectividad comparada de estos dispositivos de ECP adaptativa frente a la estimulación convencional.

Fecha de elaboración de la ficha técnica

Septiembre 2024.

Datos generales

Nombre de la tecnología

Dispositivo para la estimulación cerebral profunda adaptativa (ECPa).

Compañías comerciales o elaboradoras del producto

- ✓ AlphaDBS® System, fabricado por la empresa Newronika SpA (Milán, Italia).
- ✓ Percept® PC Neurostimulator con BrainSense® (Medtronic Inc, EE. UU.).

Breve descripción de las tecnologías

La **ECPa** es un tipo de estimulación eléctrica de **circuito cerrado** en el que la estimulación se basa en la adaptación de los estímulos que emite el dispositivo en función de la información proveída por marcadores fisiológicos de la actividad neural. De esta forma se intenta aumentar la eficacia a la vez que disminuir los eventos adversos en comparación con la estimulación continua (1). El biomarcador más estudiado para su uso en la ECPa es la actividad en la banda de frecuencia beta (13-35 Hz) analizada en el núcleo subtalámico (1-3). La ECPa supone una evolución desde los dispositivos de **estimulación cerebral profunda convencional (ECPc),** que es una estimulación de **circuito abierto**, y de los dispositivos que incorporan la **capacidad de detección**, que permite a los clínicos observar la actividad cerebral al mismo tiempo que se producen los síntomas (4, 5). Estos dispositivos permiten la detección de potenciales de campo locales (PCL), que son señales indicativas de la actividad neuronal cuya utilidad clínica va desde la optimización de la diana intraoperativa y de los parámetros de ECP postoperativos a la adaptación de la ECP en tiempo real, siendo este último caso la referida ECPa (3).

Actualmente existen dos dispositivos disponibles comercialmente con esta capacidad, cuyas características, indicadas por la casa comercial o por autores relacionados con las mismas, se describen a continuación:

AlphaDBS® System (Newronika)

AlphaDBS® System es un sistema ECP implantable que permite tanto la estimulación en modo convencional (ECPc) o de circuito abierto, esto es, estimulación de forma continua de los elementos neurales (6-8), como adaptativa (ECPa) o de circuito cerrado. De este modo, permite no solo estimular, sino grabar y analizar en tiempo real la actividad neural. Esta actividad registrada, a su vez, permite adecuar la estimulación en función de biomarcadores

específicos (en este caso, variaciones en los PCL que se encuentren próximos al electrodo) (6, 8, 9).

El sistema se caracteriza por protocolos de gestión de datos distribuidos, esto es, permite a una aplicación o a un usuario usar archivos de bases de datos almacenados en sistemas remotos (8, 10). La grabación de los PCL se realiza sin artefactos —lo cual es necesario para la implementación clínica de la ECPa—, de forma independiente de la estimulación, con una configuración independiente de los contactos de los electrodos y sin necesidad de un procesamiento adicional de los datos para la supresión de los artefactos. El rechazo de los artefactos de estimulación se realiza a nivel del chip, sin supresión de entrada ni detección simétrica y sin procesamiento *back-end* (la parte no visible del software o aplicación) (6, 8).

El sistema AlphaDBS reduce el margen de los parámetros a una frecuencia de 50-200 Hz, una amplitud del pulso de 40-250 µs y una amplitud de 0-5 mA, basándose en estudios en los que se ha observado que, fuera de este rango, no se mejoraría la ventana terapéutica. Esto permite una disminución en la complejidad del manejo de la ECPa y, por tanto, aumenta su potencial traslación al uso clínico. El sistema utiliza formas de onda de carga balanceada y controles específicos, para evitar daños tanto en los electrodos como en el tejido de contacto debido a limitaciones en la densidad de carga de los electrodos (a unos parámetros de 5mA y 250 µs la densidad de carga inyectada es 20 µs/cm^2/fase para un electrodo de platino-iridio con una superficie de 0.06 cm^2 (modelo 3389, Medtronic) cuando la máxima aceptada es de 30 µs/cm^2/fase). La innovación de este sistema no se produce en el módulo de estimulación, que según indican, es una tecnología establecida, sino en los módulos de detección y de manejo de los datos (8, 11).

La transmisión en tiempo real de los datos requiere ciertos requisitos técnicos en cuanto al consumo de energía y el medio de transmisión de los datos. La solución implementada por el sistema AlphaDBS® consiste en una memoria incorporada en el generador de impulsos implantable (GII) pero, dado que esta solución implica tener un conocimiento a priori de los datos que son relevantes, ya que la capacidad de la memoria es limitada, se complementa con la posibilidad de la retransmisión inalámbrica de datos en tiempo real. Esto permitirá la investigación de nuevos biomarcadores o mecanismos de acción, pero de forma controlada, debido a su alto consumo de energía (8).

El sistema AlphaDBS® realiza el procesamiento de los datos mediante un algoritmo incorporado, adaptando la estimulación a los PCL detectados, sin necesidad de procesarlos de forma externa (8).

El GII tiene dos canales de detección, deteniendo la información a 40 Hz para ahorrar memoria, dado que está enfocado en la detección de la frecuencia beta. Esto supone una limitación para los algoritmos basados en la actividad gamma, que puede ser solventada debido a la estructura modular del sistema, que permite la sustitución del canal de detección por otros con mayor ancho de banda (8). El algoritmo de circuito cerrado tiene limitaciones en cuanto a la relación entre la actividad beta y síntomas complejos, así como por la resolución temporal limitada de las características espectrales, las cuales deben ser evaluadas antes de su implementación en el ámbito clínico (8).

El sistema AlphaDBS® consta de los siguientes componentes (Fig. 1) (6):

- AlphaDBSipg es el GII. Este dispositivo genera tanto los impulsos eléctricos a unos parámetros determinados, como graba y analiza los PCL. Puede operar:
  - En función del modo de estimulación:
    - En modo ECPc (explicado en el apartado "Tecnología alternativa en uso actual").
    - En modo ECPa, en el que la estimulación (amplitud) aumenta o disminuye mediante un circuito de retroalimentación (un algoritmo) usando los PCL en función de la respuesta del paciente a los fármacos; o se preestablece mediante un programador médico y comunicación por radiofrecuencia (RF), tras el análisis de los datos retransmitidos de forma inalámbrica.
  - En función de la transmisión de los datos, independientemente del modo de estimulación:
    - En modo "incorporado". En este modo, los datos se graban y almacenan de forma continua durante el tratamiento (ya sea en modo ECPc o ECPa) en una memoria no volátil (tipo de memoria que no necesita energía para el almacenamiento de información) integrada en el GII. Se recoge el valor de potencia de la banda de frecuencia seleccionada y se almacena un valor de cada lado por minuto, dos espectros completos (de 5-35 Hz, uno por lado) y dos valores de amplitud de la estimulación cada 10 minutos. Estos datos posteriormente se descargan en el AlphaDBSpat, otra memoria no volátil, al mismo tiempo que se recarga la batería del GII. Los datos almacenados en el dispositivo AlphaDBSpat, a su vez, se pueden descargar en otros dispositivos, como ordenadores o teléfonos.
    - En modo "retransmisión en tiempo real", el GII, a demanda del clínico, transmite los datos a la NWKStation, que, a su vez, los descarga en otro dispositivo donde pueden ser almacenados y visualizados con aplicaciones específicas.
- AlphaDBSext es un dispositivo externo de grabación.
- AlphaDBSpat es un controlador de paciente externo. Los datos se descargan automáticamente en este dispositivo mientras se recarga la batería, lo que evita problemas de pérdida de memoria.
- NWKstation es un controlador médico externo que se utiliza para la transmisión en tiempo real de los datos de PCL independientemente de la estimulación, y para su almacenamiento de forma continua independientemente del estado (apagado, ECPc o ECPa).
- Electrodos.
- Cable de extensión.

Figura 1. Arquitectura del sistema AlphaDBS

(A) Componentes del sistema AlphaDBS: el dispositivo implantable AlphaDBSipg se recarga mediante un controlador de paciente (AlphaDBSpat) que también permite descargar datos y señales registrados utilizando el modo integrado. Una aplicación móvil permite la visualización de datos. El dispositivo controlador médico (NWKstation) se utiliza para programar AlphaDBSipg y visualizar los PCL grabados en el modo de transmisión. (B) Dimensiones de AlphaDBSipg. (C) Captura de pantalla de la aplicación móvil que muestra los cambios de tiempo de amplitud de la banda beta (a la izquierda) y el espectro de potencia en un momento determinado (a la derecha). (D) GUI basada en Python para procesamiento, visualización y almacenamiento de PCL en tiempo real. *Fuente:* imagen tomada de Arlotti *et al.* (traducida al castellano) (8).

La compañía dispone también de una base de datos propia y patentada, alojada en la nube, denominada WebBioBank, a la que se pueden volcar los datos para su análisis (12).

Percept® PC Neurostimulator con tecnología BrainSense® (Medtronic)

El dispositivo Percept® PC DBS es un dispositivo disponible comercialmente que, paralelamente a la estimulación de las regiones donde está implantado, posibilita la detección de señales cerebrales "in vivo" mediante la tecnología BrainSense®, esto es, recoge datos sobre la respuesta neuronal a cambios en la estimulación o en la medicación en pacientes con problemas motores, como la EP. Esta función es optativa e independiente de la estimulación (13).

El sistema Percept® PC DBS consta de los siguientes componentes (13, 14):

- electrodos o cables direccionales SenSight™. Su uso permite una estimulación neuronal direccional;
- cable de extensión SenSight™;

- dispositivo de perforación SenSight™;
- GII, generador de impulsos implantable. Medtronic dispone de dos dispositivos disponibles comercialmente que pueden usarse, además de en el modo convencional, en el modo ECPa:
  - Percept™ PC No recargable (B35200).
  - Percept™ RC Recargable (B35300).

Figura 2. Percept™ RC Recargable (B35300) y Percept™ PC No recargable (B35200)

Fuente: imagen tomada de la casa comercial (14).

- Tableta para la programación por el clínico. Con las siguientes opciones de programación:
  - Control OptiStim™. Permite asignar un valor de amplitud diferente a cada electrodo.
  - Control ShapeLock™. Permite aumentar o disminuir la intensidad de la estimulación establecida con el control OptiStim™.
  - Ratios múltiples. Permite programar ratios diferentes, ya sea a electrodos en diferentes hemisferios o electrodos diferentes en el mismo cable.
  - BrainSense™ tool: Survey. Provee información para configurar la programación, para seleccionar los contactos o los cambios en la direccionalidad de la estimulación durante la revisión monopolar o las sesiones de seguimiento.
  - BrainSense™ tool: Streaming. Permite reducir los PCL de forma guiada, así como identificar el rango de estimulación que se encuentra dentro de la ven-

tana terapéutica, y ajustar los parámetros usando los datos neurofisiológicos del paciente.

- Comunicador.
- Controlador de paciente.

Figura 3. Componentes del sistema Percept

Fuente: imagen tomada de la casa comercial (14).

La tecnología BrainSense® detecta las señales cerebrales (PCL) a través de los electrodos y permite la grabación de los mismos al mismo tiempo que emite la estimulación en dos modos (13):

- Modo "fuera de clínica". Es un modo de detección pasiva continua en el que los datos de PCL se almacenan en el dispositivo hasta que se acude a la clínica, donde pueden ser visualizados mediante conexión telemétrica del GII del paciente con la tableta de programación del clínico. La información recabada se muestra como la potencia media de 10 minutos. El tiempo de almacenaje es de 60 días, pasado este tiempo la memoria se sobrescribe.

  La longevidad estimada del GII no recargable es de 5 años, pero se ve reducida en función del tiempo que se encuentre en modo de detección pasiva continua (5.4 días al mes) y del número de sesiones de telemetría (un día por cada hora de sesión).

  Tiene diferentes funciones que pueden ser utilizadas por el paciente para proveer de información adicional al clínico:

- BrainSense™ tool: Timeline. Permite observar los datos de los pacientes cuando han estado fuera de la clínica, como cambios en el efecto de la medicación o en los PCL debido a cambios en la estimulación.
- BrainSense™ tool: Events (Eventos). Se puede configurar para que el paciente indique en su dispositivo hasta 4 eventos de interés en el momento en que se producen, "toma de la medicación", "episodio de distonía", etc., el GII graba automáticamente los datos de PCL que se producen durante los 30 segundos posteriores, y el clínico los puede analizar la siguiente vez que el paciente acuda a la clínica.
- BrainSense™ tool: Thresholds (Umbrales PCL). Permite evaluar la dinámica de los PCL de interés. Se puede establecer la ventana terapéutica para cada paciente en el entorno clínico, de forma que cuando se encuentre "fuera de la clínica" se puedan obtener datos sobre el porcentaje del tiempo que el paciente se encuentra en un estado "sintomático" o "tratado".

• Modo "en clínica": Cuando el paciente se encuentra en la consulta, el modo "re-transmisión" permite al clínico visualizar los PCL en tiempo real, permitiendo la observación de los cambios que se producen en respuesta a diferentes actividades o ajustes en la estimulación.

Los artefactos en la grabación se evitan no solo por la separación física de los electrodos de estimulación o grabación, que pueden ser elegidos por el clínico, sino porque los períodos de grabación se intercalan con los de la estimulación (15).

El dispositivo cuenta con cuatro elementos en la transmisión de señales para permitir la detección y estimulación simultáneas, que son:

> […] un interruptor de supresión frontal sincrónico para atenuar los grandes artefactos de estimulación en modo común y en modo diferencial; un diseño de amplificador completamente diferencial para mejorar aún más el rechazo en modo común; y técnicas digitales que eliminan los armónicos de estimulación de orden superior durante la conversión analógica a digital, para permitir el muestreo a frecuencias más bajas y evitar el plegamiento armónico en las bandas de frecuencia de interés (15).

Para la detección de señales, la configuración de la estimulación debe ser monopolar, dado que permite una configuración simétrica de los contactos en el modo detección, lo que mejora el rechazo de los artefactos producidos por la estimulación (13).

Bajo unas condiciones determinadas el sistema Percept es compatible con escáner de IRM 1.5T y 3T de cuerpo completo. Si la estimulación es bipolar, la ECP puede estar activada durante la IRM (13).

La tecnología de Medtronic permite la telemonitorización, lo que implica el envío de datos por internet. Medtronic indica que los dispositivos que utilizan los médicos y los pacientes tienen un "[…] cifrado multicapa y usan una telemetría inalámbrica patentada en una banda de frecuencia con licencia a nivel mundial, que garantiza que la información se intercambie de forma segura y confidencial" (13-16).

La página web de la casa comercial de Medtronic advierte que los beneficios clínicos de la captura de señales cerebrales (PCL) usando los cables conductores de ECP implantados no están establecidos (14, 16).

En la tabla 1 se indican las características del sistema AlphaDBS® y del Percept®.

Tabla 1. Especificaciones del sistema AlphaDBS® y Percept®

Características de los dispositivos de ECPa	Marcas comerciales		
	AlphaDBS® System	**Percept® modelo B35200 (no recargable)**	**Percept® modelo B35300 (recargable)**
Volumen GII	20.96 cc	33 cc	
Peso GII	32.70 g	61 g	
Dimensiones	64 mm x 49 mm x 8 mm	68 mm x 51 mm x 12 mm	
Corriente/Voltaje	16 canales independientes de corriente	16 canales independientes	
Grabación	2 canales PCL de grabación con tecnología de detección patentada FilterDBS	6 canales	
Batería	Batería recargable con una cubierta de titanio Dispositivo recargable con tecnología de batería de 0V	Celda primaria híbrida combinada de óxido de vanadio y plata con inclusión de carbono fluorado que permite predecir el comportamiento al final de la vida útil de la batería	
Longevidad de la batería del GII	Longevidad de la batería del GII: 90 % capacidad tras 2000 ciclos	Media de 5 años (reducción en función del uso) [1]	Garantía suplementaria de 15 años (99 % capacidad a los 15 años)
Sistema de aviso de recarga de batería	NA	Sí, basándose en el nivel de batería en ese momento y las condiciones terapéuticas de los últimos 7 días	
Estimación en tiempo real de la longevidad de la batería	NA	Sí	
Permite actualizaciones del software	Firmware de procesamiento neuronal actualizable a través del canal RF	Sí	Sí
Problemas de sobrescritura de la memoria	Capacidad de memoria de 1 semana para tendencia de biomarcadores y espectrograma (1 minuto y 10 minutos)	Sí	

Características de los dispositivos de ECPa	Marcas comerciales		
	AlphaDBS® System	Percept® modelo B35200 (no recargable)	Percept® modelo B35300 (recargable)
Compatible con IRM		Condicionalmente compatible con escáner IRM 1.5T y 3T de cuerpo completo. [2]	Condicionalmente compatible con escáner IRM 1.5T y 3T de cuerpo completo.[2]
Otros	Procesadores de doble núcleo Medidor de impedancia		

[1] Para el uso medio de energía en ECP para pacientes con enfermedad de Parkinson, con uso moderado (hasta dos meses por año) de la tecnología BrainSense™.

[2] Si se cumplen unas condiciones determinadas. Si no, existe riesgo de lesiones que pueden ser mortales.

Fuente: elaboración propia a partir de datos procedentes de los estudios con ref. 8, 13-15 y 17.

Población diana

Pacientes con EP con síntomas motores no controlados con tratamiento médico optimizado.

Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

La EP se define como "[…] un síndrome clínico caracterizado por síntomas fundamentalmente motores, como la lentitud de los movimientos voluntarios, rigidez muscular y temblor, de carácter degenerativo y evolución progresiva". El Grupo de Trabajo de la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento ha señalado como característica de la EP la neurodegeneración de la sustancia negra pars compacta y el depósito de α-sinucleína (18). La EP puede evolucionar hasta alcanzar una discapacidad grave (19).

Actualmente, y a falta de otros indicadores, el diagnóstico clínico se realiza en función de las características motoras. Los criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido incluyen la presencia de bradicinesia (lentitud progresiva del movimiento y disminución de su amplitud) acompañada de, al menos, alguno de los siguientes síntomas: rigidez muscular, temblor de reposo de 4-6 Hz y/o inestabilidad postural no causada por disfunción primaria visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva. La inestabilidad postural no se contempla en la Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson Modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento (escala MDS-UPDRS), dado que en estadíos precoces puede ser indicativo de un diagnóstico alternativo (20). Otros hallazgos clínicos, asociados a características tanto motoras como no motoras, apoyan el diagnóstico (20).

La EP es un trastorno genético en el sentido estricto de que algunos pacientes tienen una variante poco frecuente en un solo gen, que conduce a una enfermedad familiar, y en el sentido amplio de que muchos pacientes presentan un riesgo relacionado con variantes comunes en

varios genes. Se ha estimado que la heredabilidad de la EP, a partir de estudios en gemelos y métodos genéticos estadísticos, podría estar entre el 22 % y el 40 %, por lo que es probable que la causa de la EP tenga un componente genético y ambiental sustancial (19). Algunos de los posibles factores ambientales identificados incluyen tóxicos y organismos infecciosos. También los hábitos de vida, como la dieta, o factores físicos, como un traumatismo, se han descrito como posibles factores extrínsecos relacionados con la EP. La EP sería el resultado de los efectos combinados entre las exposiciones ambientales y las variantes genéticas (18).

Numerosos mecanismos contribuyen a la patogénesis de la EP, las últimas investigaciones señalan un vínculo entre el intestino, el tronco encefálico y regiones cerebrales superiores, tanto en el desarrollo como en la progresión de la enfermedad (19), pero por razones de pertinencia, en relación con este informe, la descripción se limita a aquellos aspectos relacionados con el tratamiento objeto del mismo, en este caso, la estimulación cerebral profunda.

La pérdida de neuronas dopaminérgicas y la disminución de dopamina en la substancia negra pars compacta son las responsables de la pérdida de las funciones motoras de los pacientes con EP. A nivel celular, los agregados de α-sinucleína producen alteraciones en la producción y liberación de la dopamina en las terminales sinápticas, lo que provoca disfunciones en la organización de las redes neuronales entre estructuras corticales y subcorticales (21).

El modelo tradicional de organización de los ganglios basales (GB), que no está exento de paradojas, ha fundamentado la codificación de la información de una manera dual, donde la respuesta a un estímulo determinado o la iniciación de una secuencia motora se acompaña de un incremento o decremento de los disparos neuronales (22). El análisis de los patrones de actividad neuronal basados en las oscilaciones podría permitirnos una visión mucho más dinámica sobre la organización del sistema y su patología. El exceso de sincronización representaría la señal de ruido anómala que dejaría al sistema ocupado e inoperativo, bloqueando el flujo normal de información desde la corteza a los GB o impidiendo la selección del programa motor adecuado. Las oscilaciones son fluctuaciones rítmicas en los PCL, véase campos eléctricos extracelulares generados por un conjunto de neuronas (23, 24). El rango de frecuencias de las oscilaciones puede ser: delta: 1-4 Hz, theta: 4-7 Hz, alfa: 7-13 Hz, beta: 13-35 Hz, gamma: 35-80 Hz (23). Variaciones en la potencia en los PCL de estas frecuencias tienen diferentes respuestas fisiológicas y su perturbación puede inducir una transferencia anómala de la información y conducir a la sintomatología observada en los pacientes con EP (1, 3).

La actividad en el rango beta se ha mostrado como el hallazgo más consistente en la red cortico-GB en el estado parkinsoniano y ha sido la más estudiada (22). Su significado anticinético se ha puesto de manifiesto como su atenuación en relación con el movimiento, su decremento con la administración de levodopa (LD) o con la aplicación de estimulación cerebral, en paralelo a la mejora de los signos motores y el grado de correlación significativa con la rigidez y la bradicinesia. La actividad theta se ha visto relacionada con el temblor y una frecuencia theta-alfa se ha descrito ligada al fenómeno discinético. La frecuencia gamma se asocia con la mejoría de la situación motora, esto es el *on*, que puede presentar discinesias (3, 23).

Se considera que estas bandas de frecuencia (entre la theta y la gamma) son las más informativas en relación con la situación motora (*on/off*) de la EP, siendo la actividad en el

rango beta de los GB la más estudiada en estos pacientes, dado que parece estar implicado en el procesamiento sensoriomotor (3, 25). El movimiento está relacionado tanto con la amplitud de la señal en la frecuencia beta (disminuye justo antes y durante el movimiento y aumenta después de su realización) como con la desincronización (supresión de la sincronía) de la misma entre los GB (3, 25).

En los pacientes con EP rígido acinético, se detecta un aumento de la actividad beta y una sincronización anormal de las oscilaciones en los circuitos basales y corticales, sugiriendo que el estado patológico se caracteriza por la duración de las ráfagas beta, que se define como la "[…] prevalencia y dinámica temporal de oscilaciones transitorias en la banda de frecuencia beta" (2, 3, 26, 27).

Investigaciones realizadas a través del registro de los PCL en pacientes con electrodos implantados señalan que la actividad beta exagerada registrada en los GB sería un biomarcador del estado motor bradi/hipocinético y se relaciona con la gravedad de los síntomas motores como la bradicinesia y la rigidez (3).

Los sistemas de neuromodulación, entre ellos el sistema dopaminérgico, tienen un papel clave en la regulación y sincronización de las oscilaciones neurales. Específicamente, se ha observado que la reducción de la dopamina en los pacientes con EP se asocia con un incremento en las ondas beta y atenuación en la frecuencia gamma (28, 29).

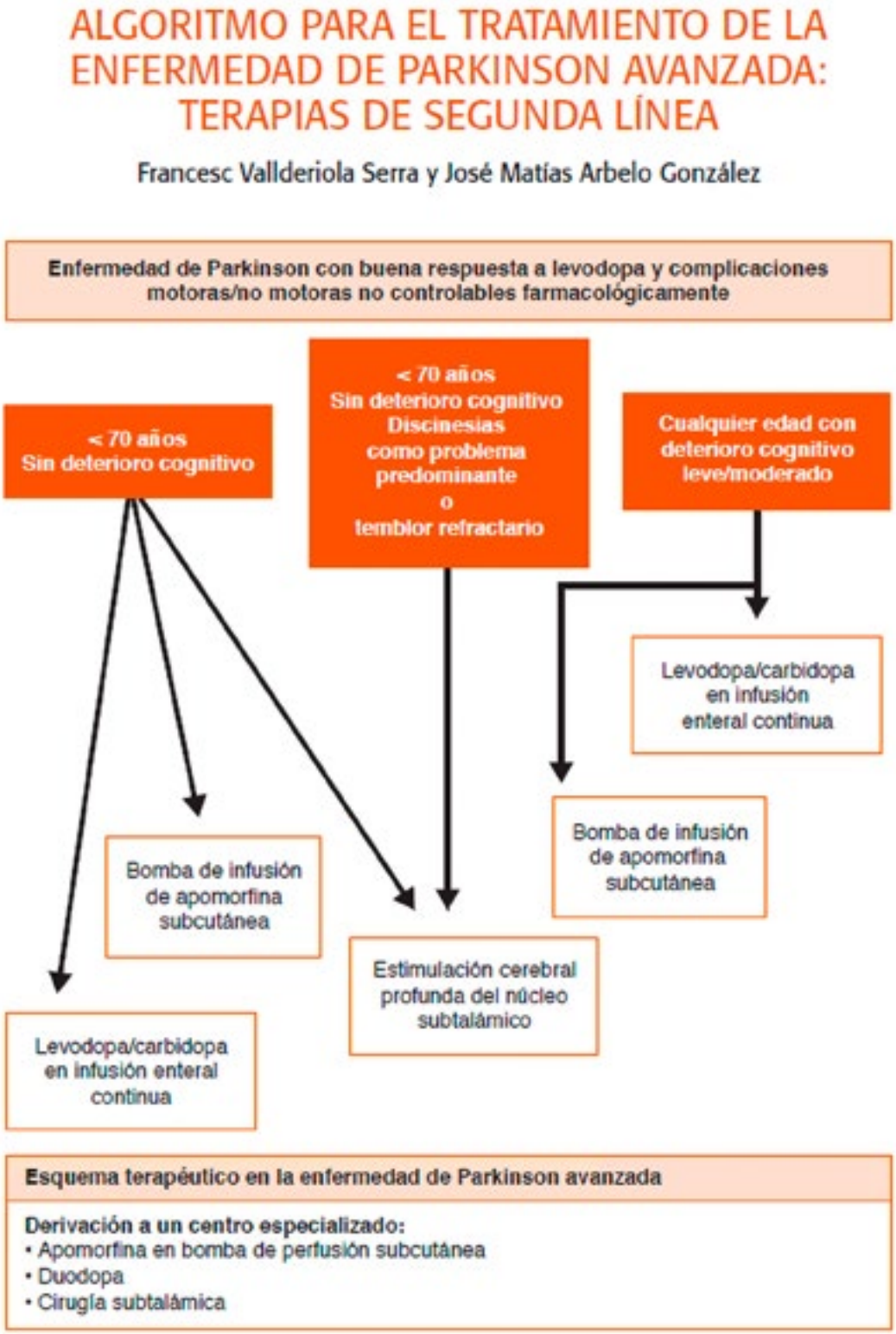
El tratamiento de la EP en las fases iniciales es principalmente farmacológico. El medicamento de referencia en el manejo de la EP es la LD, un precursor de la dopamina, cuyo efecto se relaciona con la supresión de las oscilaciones beta y el incremento de las oscilaciones gamma. Otros fármacos complementarios son los inhibidores del metabolismo de la dopamina (ICOMT e IMAO), inhibidores de la enzima monoaminooxidasa B, inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, amantadina, safinamida y apomorfina.

Sin embargo, con el tiempo, los pacientes desarrollan síntomas motores aun bajo tratamiento con LD (20, 29, 30). Según avanza la enfermedad, pueden aparecer complicaciones propias de la neurodegeneración y también de la administración pulsátil de la medicación. Las dosis de LD pueden tardar más en hacer efecto y este efecto puede acortarse o estar ausente en alguna de las tomas. A los 4-6 años, el 40 % de los pacientes experimentan fluctuaciones (variaciones en la respuesta farmacológica a la LD) y discinesias (movimientos involuntarios causados por el tratamiento crónico). Estas complicaciones son causadas básicamente por la terapia crónica dopaminérgica de administración pulsátil asociada a la degeneración nigroestriatal. Se están estudiando diferentes fármacos y formulaciones que permitan controlar estas complicaciones. Así, la Guía oficial de recomendaciones clínicas en la EP (2019) indica la eficacia en la infusión continua de LD duodenal, así como su combinación con otros fármacos (20).

En la enfermedad de Parkinson avanzada (EPA), excluyendo la fase paliativa, se contemplan las terapias de segunda línea en aquellos pacientes en los que las complicaciones motoras no responden al tratamiento convencional. El estudio CEPA (Consenso sobre la definición de Enfermedad de Parkinson Avanzada) define el término EPA como "Fase de la enfermedad en la que están presentes determinados síntomas y complicaciones que repercuten de forma importante sobre el estado de salud del paciente y responden de forma insuficiente al tratamiento convencional". En la fase avanzada de la enfermedad,

los tratamientos terapéuticos disponibles incluirían la perfusión subcutánea continua de apomorfina, la infusión intestinal de levodopa/carbidopa y la estimulación cerebral profunda (ECP) (20). Otras terapias para la enfermedad avanzada incluyen la infusión intestinal de levodopa-entacapone-carbidopa (31) o la perfusión subcutánea de LD (32).

Figura 4. Algoritmo para el tratamiento de la enfermedad Parkinson avanzada. Terapias de segunda línea



Fuente: J.M. Arbelo González, *et al.* Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. 4. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. © 2019, Sociedad Española de Neurología.

Área de especialización/abordaje

La ECP se realiza en el área de neurología y requiere un procedimiento neuroquirúrgico para la colocación del dispositivo.

Dirección web de los documentos de evaluación de tecnologías publicados

Peprah K, Horton J. CADTH Horizon Scans. Adaptive Deep Brain Stimulation for the Treatment of Parkinson Disease and Essential Tremor: CADTH Horizon Scan. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2021. Disponible en: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/hs-eh/EN0036%20DBS%20with%20Brainsense%20v.7.0-meta.pdf (33).

Desarrollo y uso de la tecnología

Grado de desarrollo de la tecnología

La primera vez que el sistema ECPa fue usado en humanos fue en 2012 (34). En la actualidad, se encuentra en fase experimental-pilotaje o fase II: solo usado en estudios científicos con un número reducido de pacientes.

Tipo y uso de la tecnología

La ECPa es un dispositivo médico invasivo de clase III, de uso terapéutico (35).

Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología

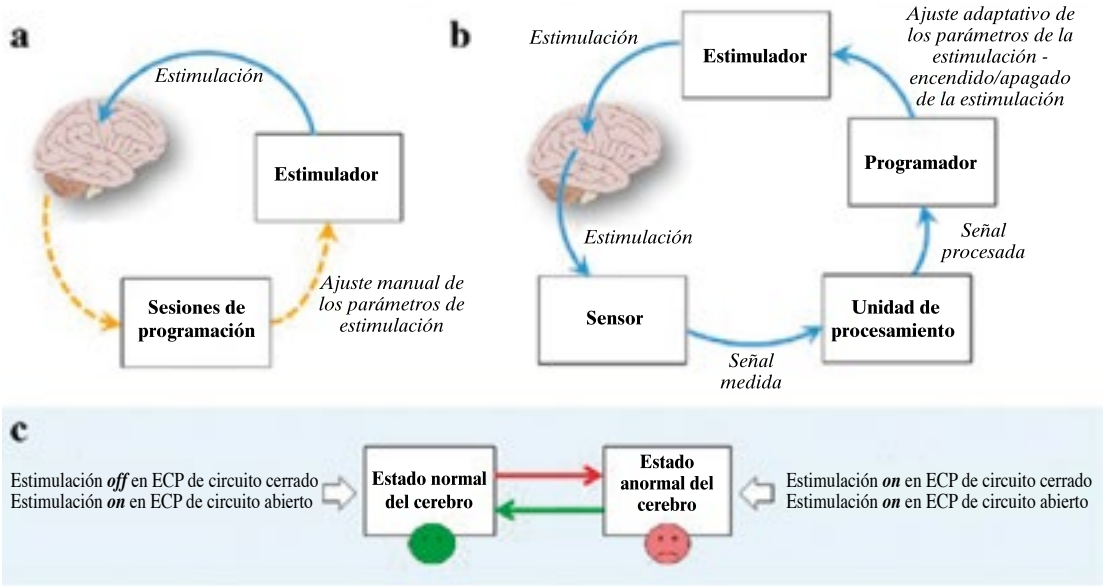
Es un procedimiento quirúrgico hospitalario de nivel terciario, realizado en el servicio de Neurocirugía. En algunos centros, el neurólogo o el neurofisiólogo puede participar en la localización del núcleo, mediante registros intraoperatorios y evaluación clínica, en la fase de implantación del electrodo.

El seguimiento de los pacientes lo realizan conjuntamente el servicio de Neurocirugía y el servicio de Neurología.

Relación con tecnologías previas

La ECPa se propone como una tecnología sustitutoria de la ECPc. La ECPa supone un avance en los dispositivos de estimulación cerebral profunda, al permitir adaptar los impulsos eléctricos a la sintomatología del paciente, lo que supone un mayor control de la enfermedad, mientras que se disminuyen los eventos innecesarios derivados de su administración de forma continua (4, 5).

Figura 5. ECPa vs ECPc



Descripción general de la ECP de circuito abierto (a) frente a la ECP de circuito cerrado (b). En la ECP de circuito abierto, un neurólogo ajusta manualmente los parámetros de estimulación cada 3 a 12 meses después de la implantación de la ECP. Por otro lado, en la ECP de circuito cerrado, la programación de los parámetros de estimulación se realiza automáticamente en función del biomarcador medido. (c) Demostración de dos estados cerebrales diferentes y la acción de la ECP de circuito abierto y de circuito cerrado. Cuando el cerebro entra en un estado específico, permanece en ese estado durante un tiempo breve o prolongado. La estimulación cerebral profunda de circuito cerrado se desactiva cuando el cerebro entra en el estado normal. La ECP de circuito abierto continúa la estimulación independientemente del estado cerebral. *Fuente:* imagen tomada de Parastarfeizabadi *et al.* (traducida al castellano) (36).

Tecnología alternativa en uso actual

La **estimulación cerebral profunda (ECP)** es una terapia de neuromodulación que requiere un procedimiento neuroquirúrgico mediante el cual se implantan electrodos en el cerebro con el objetivo de enviar impulsos eléctricos a los GB. Con ello, se logra normalizar parcialmente los patrones alterados observados en la sincronización de las redes neuronales de los pacientes con Parkinson (3, 9, 18, 24, 37).

El mecanismo sináptico preciso de la ECP actualmente es desconocido, pero a nivel de circuito se ha observado que suprime la sincronía patológica (3, 9, 37). Se cree que los efectos de la ECP se producen al interrumpir las actividades oscilatorias aberrantes, o "circuitopatías", ejerciendo un "mecanismo neurorestaurador", y, aunque el mecanismo de acción exacto de la ECP se desconoce, también se han observado efectos a nivel local y neurobioquímicos (18). Una reciente revisión describe el efecto de la estimulación de alta frecuencia en una escala integrada e interdependiente, siendo estos a nivel de: "[…] (i) microescala: se perturba la excitación o impulsos de las células neurales; (ii) mesoescala: se disrumpe la sincronización oscilatoria patológica; y (iii) macroescala: se modula y reequilibra el acoplamiento interregional", aunque los efectos específicos a nivel neural dependen de la zona diana y del modo de estimulación (3).

Los estudios indican que el tratamiento con ECP es eficaz en la reducción del tiempo en *off* (periodo en el que el paciente presenta sintomatología motora, ya sea porque el efecto de la medicación dopaminérgica no ha empezado o ya ha terminado), así como en la reducción de las discinesias y de la dosis de medicación dopaminérgica; además mejora las limitaciones motoras, la discapacidad y la calidad de vida a un nivel comparable al obtenido con el tratamiento farmacológico (20). En consonancia con la asociación entre el grado de bradicinesia y rigidez, y el aumento de la frecuencia beta, se ha observado una respuesta dosis-dependiente de la amplitud de la estimulación y la supresión de la actividad beta (3).

En la práctica clínica habitual, la ECP se utiliza en pacientes con síntomas motores no controlados con tratamiento médico optimizado (EPA). La eficacia de este tratamiento depende tanto de la correcta selección del paciente como de factores técnicos, véase la correcta colocación de los electrodos, la programación de la estimulación y los ajustes en la medicación (20).

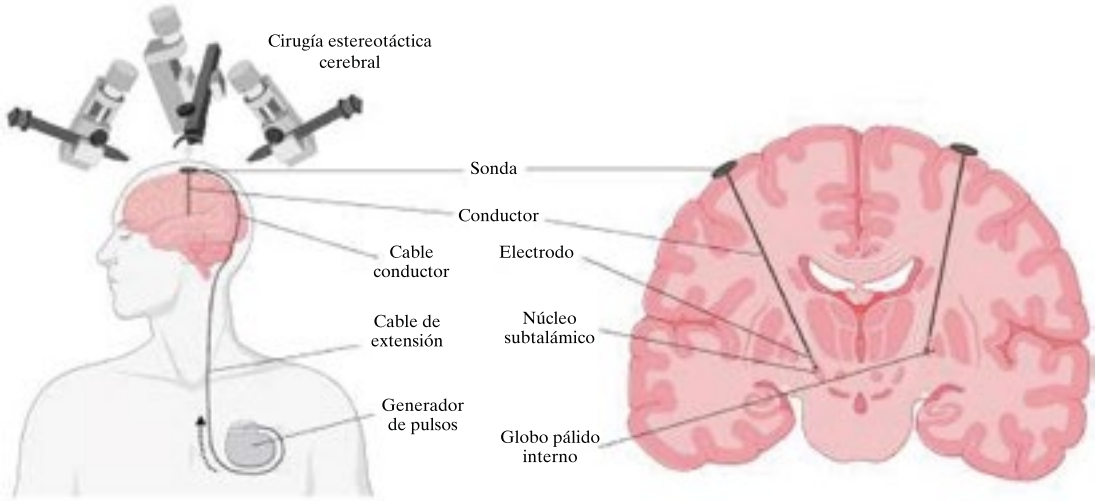
Una revisión sistemática (RS) (38) evaluó las variables de resultado seleccionadas como más importantes por los pacientes a la hora de elegir el tratamiento en fase avanzada, siendo estas la calidad de vida, las actividades diarias, el tiempo en *on* y *off* y los eventos adversos. Los resultados de la RS muestran que, si se trata a 100 pacientes con ECPc:

- en relación con la calidad de vida, 57 tendrán un beneficio clínicamente significativo, esto supone 25 pacientes más respecto al mejor tratamiento médico (n = 900 pacientes, 5 ensayos clínicos aleatorizados [ECA]), siendo el grado de evidencia evaluada por GRADE alta;
- en cuanto a las actividades en la vida diaria, 36 tendrán un efecto clínicamente significativo, esto supone 15 pacientes más respecto al mejor tratamiento médico (n = 949 pacientes, 5 ECA), siendo el grado de evidencia evaluada por GRADE moderada;
- en cuanto al tiempo *on,* 72 tendrán un efecto clínicamente significativo, esto supone 32 pacientes más respecto al mejor tratamiento médico (n = 584 pacientes, 3 ECA), siendo el grado de evidencia evaluada por GRADE moderada;
- en cuanto al tiempo *off,* 66 tendrán un efecto clínicamente significativo, esto supone 24 pacientes más respecto al mejor tratamiento médico (n = 585 pacientes, 3 ECA), siendo el grado de evidencia evaluada por GRADE moderada;
- en cuanto a los eventos adversos, 34 tendrán un efecto clínicamente significativo, esto supone 20 pacientes más respecto al mejor tratamiento médico (n = 907 pacientes, 4 ECA), siendo el grado de evidencia evaluada por GRADE moderada.

Las primeras experiencias con esta tecnología en el tratamiento del Parkinson datan de hace 30 años y, desde su aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) en 1997, se ha convertido en el tratamiento estándar para diversas enfermedades (8, 9, 24, 37). Para el tratamiento del Parkinson, la FDA aprobó el dispositivo de Medtronic en 2002, el de Abott en 2016 y el de Boston Scientific en 2017 (24).

Los componentes básicos de la tecnología ECP son un cable que contiene los electrodos intracraneales, un cable de extensión y un generador de pulsos implantable (GII) (ver figura 6). La eficacia de este tratamiento depende de las características y potencialidades de los elementos básicos (9).

Figura 6. Implantación de electrodos para la estimulación cerebral profunda en la EP



Fuente: imagen tomada de Senevirathne *et al.* (traducida al castellano) (37).

Existen dos dianas para posicionar los electrodos, la ECP del núcleo subtalámico (ECP-NST) y la ECP del globo pálido interno (ECP-GPi) (ver figura 6). La Sociedad Española de Neurología (SEN), en su Guía oficial de recomendaciones clínicas en la Enfermedad de Parkinson (EP) publicada en 2019, indicaba que la principal diferencia entre ambas es que, a diferencia de la ECP-GPi, la ECP-NST reduce la dosis total equivalente de levodopa (DELD) de forma significativa en la fase postoperatoria (20).

Una reciente revisión explica el conocimiento actual a nivel de neuromodulación en la ECP implantada en el NST. Según los autores, en los pacientes no tratados se produce una sincronía y sobreactivación de las neuronas en esta región; la aplicación de la EPC induce efectos a diferentes niveles, a nivel local los efectos dependen de las características de las células y estructuras implicadas, así como del microambiente y la distancia de la estimulación a la diana. La ECP actúa aislando el NST dorsolateral del circuito motor cortical-ganglio basal-talámico-cortical y restableciendo la actividad normal del circuito al bloquear las oscilaciones patológicas. Los efectos neurobioquímicos incluyen la liberación de neurotransmisores debido a la activación de los circuitos tanto de la entrada como de salida de la información, la liberación de otras sustancias por parte de los astrocitos como respuesta a la estimulación eléctrica, y cambios a nivel epigenético. La neurocirugía en sí y el emplazamiento de los electrodos ya desencadenan una multitud de efectos en la zona implicada, que incluso se ha relacionado con la neurogénesis (23).

Electrodos intracraneales

Los electrodos intracraneales generalmente están conformados por 4 contactos cilíndricos que se encuentran espaciados a una distancia determinada (5). La configuración de los electrodos determina tanto el rango de objetivos neuronales como el tipo y la especificidad de la estimulación administrada (6, 39).

El diseño de los electrodos ha evolucionado desde un diseño en forma de anillo completo, que permite la estimulación omnidireccional (ya sea unipolar, bipolar, estimulación entrelazada o de nivel múltiple), con el inconveniente de que puede inducir un mayor número de eventos adversos al estimular zonas no deseadas, a un diseño cilíndrico pero segmentado. Este diseño habilita una estimulación direccional que permite una distribución de la corriente en el plano axial, obteniendo con ello una mayor precisión y selectividad en la estimulación de las zonas de interés, disminuyendo los eventos adversos mientras que se aumenta la eficacia. Además, es posible programar diferentes parámetros de estimulación para cada uno de los contactos. Esta mayor especificidad implica una mejora en la ventana terapéutica, pero también conlleva una mayor dificultad en su implantación quirúrgica y en su programación (5, 9, 39).

Las características críticas que deben poseer los electrodos son: "[…] biocompatibilidad, inercia, durabilidad, estabilidad en el tiempo, viabilidad quirúrgica, buena conductividad, propiedades eléctricas, manejabilidad, suministro de corriente apropiado y configuración espacial. Las consideraciones adicionales incluyen la compatibilidad con la IRM y el potencial de detección." (9). La compatibilidad con la IRM de cuerpo completo supone una mayor seguridad para el paciente, pero también permite la posibilidad de recogida de datos para la investigación. Hasta ahora, la obtención de datos de neuroimagen con la ECP activa se ha visto limitada por los riesgos de realizar resonancias magnéticas en estos pacientes. Uno de los cambios necesarios para la consecución de este objetivo sería la eliminación de los cables de extensión, dado que estos producen un sobrecalentamiento durante el escáner (9).

Generador de impulsos implantable (GII)

El GII es un dispositivo que inicialmente consistía de una batería, pero que actualmente puede incorporar un microprocesador, un módulo de potencia, una CPU, una memoria y un módulo para la conexión remota (39).

Este dispositivo se implanta generalmente bajo la clavícula y genera y emite impulsos eléctricos con unas características específicas (frecuencia, amplitud y ancho de pulso), determinadas por el clínico, que se transmiten a través del cable de extensión subcutáneo para ser descargados a través de los electrodos, implantados en regiones específicas del cerebro (9, 37). Los GII actuales constan de canales de cable dual que permite a los dispositivos el suministro de potencia a cables bilaterales (5).

En cuanto a la batería, su durabilidad está determinada por los parámetros de estimulación utilizados, lo que, a priori, es difícil de predecir. Inicialmente, las baterías de los GII eran no recargables, lo que conllevaba problemas asociados a la falta de capacidad de predicción del final de la vida de la misma, momento en el cual puede producirse un incorrecto suministro del estímulo que puede resultar en la falta de eficacia de la terapia frente a los síntomas, incluyendo situaciones que pueden ser graves, como un síndrome parkinsonismo-hiperpirexia en el caso de pacientes con EP o una tormenta distónica en el caso de los pacientes afectos de distonía (5). Actualmente, existen GII con baterías recargables que evitan estos problemas. El uso de dispositivos recargables también minimiza el riesgo de infección del sistema inherente a cada recambio de generador. La vida de estos GII se estima que alcanza unos 15 años antes de ser reemplazados, lo que disminuye los costes totales, aunque el dispositivo en sí sea más costoso. Los problemas observados en relación con este tipo de baterías se asocian

con problemas técnicos a la hora de la recarga, así como a la necesidad de ser recargados varias veces por semana.

Las características de la estimulación en relación con la configuración empleada (monopolar, bipolar, etc), tipo de estimulación (anódica o catódica), así como los parámetros de programación (amplitud de la corriente y anchura de pulso), determinarán el volumen de tejido activado (VTA), que es una aproximación al volumen de neuronas activadas (5, 9, 39).

Parámetros de estimulación

- *Amplitud*

  En la ECPc la emisión de los impulsos eléctricos puede ser regulada por corriente (esto es, el flujo de electrones que se emiten) o por voltaje (esto es, la fuerza con la que se empujan los electrones emitidos), relacionándose ambos valores a través de la impedancia (que es un parámetro que mide la oposición a la circulación de la corriente) (5, 9, 39). Aunque no existen suficientes estudios para afirmar qué tipo de control de los impulsos eléctricos es más estable, se presupone que, debido a cambios en la impedancia como consecuencia de la respuesta inflamatoria y gliosis producida por la interacción entre los electrodos y el tejido cerebral, la ECP regulada por corriente es más estable, dado que la energía emitida al cerebro es más consistente independientemente de la impedancia y el VTA (que es directamente proporcional a este parámetro). Además de ser más estable, el modelo de estimulación en corriente constante ha demostrado ser igual de eficaz que el de voltaje constante (5, 9, 39).

  Así, se han desarrollado sistemas con fuentes independientes de electricidad para cada contacto del electrodo, de forma que se pueda suministrar una corriente constante (5).

- *Ancho del pulso*

  Indica el tiempo que dura cada pulso de estimulación (39).

  Inicialmente, por limitaciones técnicas, el ancho del pulso en los GII podía variar entre 60-450 µs. Aunque el ancho del pulso administrado en la EP generalmente oscila entre 60-90 µs, existen estudios que indican que valores fuera de ese rango pueden aumentar la ventana terapéutica, por lo que actualmente hay sistemas capaces de administrar pulsos de 10 µs (5, 39).

- *Frecuencia*

  Indica el número de veces por segundo que se aplica un estímulo eléctrico (39).

  Los sistemas actuales pueden emitir estimulación entre 2-225 Hz, pero, aunque se están realizando estudios, de momento no existen datos concluyentes que indiquen claramente que una ratio de estimulación diferente de la usualmente emitida a 130 Hz tenga beneficio (5, 39)

  Uno de los inconvenientes de este tratamiento es la necesidad de una media de 4 a 5 sesiones de programación por paciente a lo largo de 3 a 6 meses. Si bien este enfoque es efectivo en la disminución de determinados síntomas, la estimulación continua o extemporánea puede desencadenar eventos adversos, como el deterioro de la marcha o del habla, la presencia de discinesias, además de eventos secundarios no motores,

como el aumento de la impulsividad. Estos eventos suelen estar relacionados con la energía del estímulo y pueden ser reversibles con los ajustes apropiados (7).

Las áreas de progreso, en relación con los ECP, implican una miniaturización de todos los componentes y un aumento en la biocompatibilidad de los mismos, avances en la configuración y control del suministro de corriente, optimización de la programación, así como la compatibilidad con otras tecnologías portátiles. Específicamente, en referencia a los electrodos, destacan la capacidad de estimulación de fibras y, en cuanto al GII, la posibilidad de ser implantado en el cráneo, ser energéticamente independiente y poder ser programado de forma remota. Se esperan también avances como consecuencia del desarrollo de la inteligencia artificial, que permitirá mejoras en los sistemas de circuito cerrado. Estos avances conllevan un riesgo asociado a la privacidad de los datos, por lo que se necesitan medidas adicionales en relación con la ciberseguridad de los mismos (9, 39).

En la actualidad, existen al menos 11 dispositivos comerciales aprobados para su uso como tratamiento de ECPc.

- Medtronic.
  - Activa™.
    - RC SYSTEM (Aprobada por la FDA en el 2009) (40, 41).
    - SC SYSTEM (Aprobada por la FDA en el 2011) (41).
  - PERCEPT™ PC DBS SYSTEM (42).
    - No recargable (B35200) (Aprobada por la FDA en el 2020) (40).
    - Recargable (B35300) (Aprobada por la FDA en el 2024) (43).
- Abbott.
  - INFINITY™ (Aprobado por la FDA en el 2020) (40).
  - Liberta RC Deep Brain – Recargable (Aprobado por la FDA en el 2009) (44).
- Boston Scientific.
  - Vercise Genus (Aprobado por la FDA en el 2021) (40).
    - No recargable (Genus™ P16).
    - Recargable (Genus™ R16).
    - No recargable (Genus™ P32).
    - Recargable (Genus™ R32).
- AlphaDBS (Marcado CE en el 2021) (8, 45).

Aportación de la nueva tecnología en relación con la tecnología previa

Las aportaciones que se prevén con el desarrollo de la ECPa son un aumento en la eficacia y una reducción de los eventos adversos con respecto a la ECPc, incluyendo los problemas derivados de una habituación a la estimulación (9, 37).

Los eventos adversos derivados de la terapia con ECP se pueden demarcar en función de si se relacionan con el procedimiento de implantación del dispositivo, si son producto

de fallos del dispositivo en sí o de alguno de los elementos implantados necesarios para su funcionamiento, o si son consecuencia de la estimulación administrada (37).

Los eventos relacionados con la implantación del dispositivo incluyen tanto los derivados de la cirugía como los inducidos como consecuencia de una "[…] reacción inflamatoria a un cuerpo extraño" (9). La cirugía en sí conlleva un riesgo que puede suponer desde una discapacidad neurológica hasta un fallecimiento, aunque son poco frecuentes (20). Entre las reacciones inflamatorias se encuentra la inducción de células gigantes multinucleadas posiblemente debido al poliuretano del electrodo y relacionada con la duración de la implantación, y, ocasionalmente, edema idiopático de aparición tardía alrededor de los cables, cuya prevalencia es mayor de lo inicialmente supuesto (9). Las tasas de infección en pacientes con ECP crónicos se sitúan en el 5-10 % (9).

En cuanto a los eventos adversos relacionados con el dispositivo, se han detectado fallos agudos que pueden desencadenar síndromes como el síndrome similar al síndrome neuroléptico maligno (9).

En la información de seguridad reportada por la casa comercial Medtronic se indican los siguientes riesgos potenciales:

- Asociados a la cirugía: pueden producirse hemorragias, accidentes cardiovasculares, convulsiones e infecciones, que pueden ser graves o incluso fatales.
- Una vez implantado, pueden producirse infecciones; las partes en contacto con la piel pueden desgastarse y el cable conductor o el cable de extensión se puede mover.
- El dispositivo puede detenerse de forma repentina debido a problemas mecánicos o eléctricos.
- Cualquiera de las situaciones anteriores puede requerir cirugía adicional o causar que los síntomas reaparezcan o empeoren.
- La terapia con ECP de Medtronic puede causar nuevos síntomas o empeorar los síntomas neurológicos o psiquiátricos.
- En pacientes a los que se les ha aplicado esta terapia se han reportado nuevos casos de depresión o un empeoramiento de los síntomas, pensamientos suicidas, intentos de suicidio y suicidios.
- El tratamiento con ECP no es compatible con la diatermia (tratamiento de calor profundo) ni con la estimulación magnética transcraneal.
- La resonancia magnética (RM) solo se puede realizar cuando se siguen las indicaciones del producto.
- El sistema de ECP puede interactuar con otros dispositivos médicos y otras fuentes de interferencia electromagnética, lo que podría ocasionar daños graves al paciente —incluso la muerte—, fallos en el sistema o alteraciones en el neuroestimulador y en la estimulación.
- No todos los pacientes que reciben la terapia con ECP obtienen los mismos resultados.

Pero, dado que la implementación de la ECPa conlleva los mismos riesgos debidos a la cirugía que la ECPc, la comparación entre ambos modos de estimulación se circunscribe a la evaluación de la eficacia y de los eventos adversos relacionados con la estimulación, como la discinesia. Además, técnicamente, el modo ECPa reduce los requerimientos de energía en un 50 % (9).

La tecnología de ECPa se basa en la detección de marcadores fisiológicos, por lo que su resultado depende del marcador utilizado. Actualmente, se basa en la detección de oscilaciones neuronales, específicamente utiliza las ondas beta como retroalimentación para la modulación de la estimulación emitida, dado que se correlacionan con la bradiquinesia y la rigidez, y las ondas gamma como indicador de discinesia.

Según la RS de van Wijk *et al.*, en relación con la frecuencia beta se observan "[…] valores de potencia espectral más altos, una mayor extensión espacial sobre la cual se pueden detectar oscilaciones beta, ráfagas más largas de oscilaciones beta en series de tiempo en curso, menor complejidad de las series de tiempo y menos fluctuaciones en la potencia espectral a lo largo del tiempo". En esta RS, publicada en el 2022, se indicaba que la frecuencia beta (~13-30 Hz) explica "[…] ~17 % de la variabilidad individual de la severidad de los síntomas de bradicinesia y rigidez." La correlación estimada para los síntomas de bradicinesia y rigidez para el coeficiente de correlación de Pearson (R) son de un 0.416 (IC95 %: [0.340, 0.486]) mientras que para el coeficiente de correlación de Spearman (ϱ) son de 0.504 (IC95 %: [0.416, 0.582]) (1).

A diferencia de la ECPc, cuyo mecanismo de acción se cree que implica también la disminución de las ráfagas beta cortas (implicadas en la señalización fisiológica normal), la ECPa se cree que disminuye principalmente la duración de las ráfagas beta largas, de forma similar al efecto de los fármacos dopaminérgicos (27, 46).

Oscilaciones en las frecuencias gamma y theta se han relacionado con la discinesia y el temblor, si bien otras frecuencias también se han relacionado con otros síntomas de la EP (1). Sin embargo, variaciones en la potencia beta pueden no producirse en todos los pacientes o infrarrepresentar la complejidad a nivel neuronal de los síntomas de la EP, como se indica en una revisión reciente (5).

Así, la página web de Medtronic indica que "La mayoría de los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen una señal identificable" (14), y refiere los datos de un estudio (2) en el que analizaron la actividad en el rango beta (13–35 Hz), diferenciando beta baja (13-20 Hz) y beta alta (21-35 Hz). El estudio mencionado, de naturaleza retrospectiva, incluye 106 pacientes en los que se analizan los PCL grabados, generalmente una semana después de la cirugía de implantación de electrodos bilaterales en el NST, en reposo. En estado *off* en el 92 % de los pacientes detectaron al menos un pico en la frecuencia beta en al menos un hemisferio y en el 75 % en ambos hemisferios. En el 64 % de los pacientes y en el 35 % de todos los hemisferios detectaron picos tanto en la banda baja como alta. Bajo los efectos de la medicación (*on*) la detección de la actividad, analizando por pacientes, disminuyó del 75 % al 50 % para la banda LBeta (13-20 Hz), y del 76 % al 72 % para la banda HBeta (21-35 Hz), mientras que, analizando por hemisferios, disminuyó del 37 % al 21 % la proporción en la que se detectaron picos en ambas bandas, mientras que aumentó la que solo tenía picos en la banda HBeta, del 26 % al 42 %, y disminuyeron ligeramente en la banda LBeta, del

20 % al 16 % de forma concordante con el aumento de hemisferios sin detección (del 17 % al 21 %) (2).

En el compendium científico publicado por Medtronic advierten que "[…] los factores técnicos (p. ej., tecnología de aislamiento de señales y cables) y del paciente (p. ej., anatomía, estado de la enfermedad, estado de la medicación) influirán en la capacidad de detectar señales de PCL. Es posible que las señales no estén presentes en todos los pacientes." De esta advertencia se deduce que, aunque inicialmente se detecte la señal, a lo largo del tiempo la detección de esta puede fluctuar.

> La variación aún no se comprende del todo, pero puede deberse en parte a las altas impedancias de contacto en modelos de electrodos específicos, electrodos mal colocados y la sensibilidad de los PCL al ruido, el movimiento y otras fuentes de artefactos. Algunas grabaciones muestran un pico de frecuencia alfa (8-12 Hz) más bajo en lugar de beta (13-35 Hz), que aún cae en el rango de actividad correlacionado con los síntomas motores de la EP.
>
> Sin embargo, será necesario validar para cada dispositivo por separado si la actividad beta o alfa relacionada con los signos motores de la EP se puede capturar de manera confiable en todos los pacientes. (3).

En relación con la tecnología previa, con la ECPa se pretende un mayor control y precisión en la administración de la estimulación. Asimismo, la administración de la corriente solo cuando es necesario permite una reducción en los requerimientos energéticos del dispositivo, lo que redunda en la vida útil del mismo (9, 13).

Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

Según publicó Newronika el 24 de febrero de 2021, el sistema AlphaDBS® dispone de marcado CE para tratar la EP, pero advierte que la capacidad "[…] de estimulación en circuito cerrado donde la corriente suministrada se ajusta automáticamente a las necesidades individuales de cada paciente", esto es el modo ECPa, "[…] estaba actualmente bajo evaluación clínica" (en el apartado "Investigación en curso" de este informe se indica el estado actual de la evaluación clínica referida) (12).

En enero de 2020, Medtronic Inc. publicó que el sistema Percept® PC Neurostimulator DBS System con BrainSense® Technology obtuvo el marcado CE para el tratamiento de síntomas en modo ECPc asociados con la EP (47). Mientras, en junio de 2020, obtuvo la aprobación por parte de la FDA.

Aunque tanto el dispositivo Newronika AlphaDBS® como el dispositivo Medtronic Percept® tienen el marcado CE, solo se permite su uso en la clínica utilizando el modo convencional, quedando el modo adaptativo restringido a su uso en ensayos clínicos (48).

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

Incidencia/prevalencia

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común del sistema nervioso central (18). Su incidencia está en torno a los 8-18/100 000 personas/año (20).

La prevalencia de la EP ha aumentado a lo largo de los años y se prevé que seguirá aumentando con el aumento de la longevidad. La prevalencia en mayores de 60 años es del 2 %, siendo superior al 4 % en las personas de más de 80 años.

Así, la prevalencia cruda entre los años 1990-2016 se incrementó en un 74 %, mientras que el incremento en la prevalencia estandarizada por la edad fue más modesto, un 22 %, aunque existen importantes diferencias en regiones con características socioeconómicas y geográficas similares, cuyas causas se desconocen (18, 20). Según la OMS, en el 2019 se estimaba que más de 8.5 millones de personas padecían la enfermedad (49).

Existe una mayor prevalencia, incidencia y riesgo de mortalidad en hombres que en mujeres, aproximadamente 1.4:1. Parece haber diferencias en el riesgo de la enfermedad en cuanto a la ascendencia genética y la etnicidad, mientras que las observadas en relación con el nivel socioeconómico son inconsistentes (18).

En España, de acuerdo a los datos de 2023 de la Sociedad Española de Neurología, el número estimado de pacientes con EP era de 150 000 personas (50).

Carga de la enfermedad

Según la OMS, en el 2019, el número de fallecimientos debido a la EP fue de 329 000 y la pérdida de años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD) fue de 5.8 millones, lo que supone un aumento del 100 % y del 81 %, respectivamente, desde el año 2000 (49).

Requerimientos para usar la tecnología

Requerimiento de infraestructura y formación

El requerimiento de infraestructuras es similar, ya que se emplean los mismos dispositivos utilizados en la ECPc.

El uso de estos dispositivos requiere de equipos multidisciplinares con formación y entrenamiento específico (33), por lo que debe considerarse la existencia de una curva de aprendizaje en las fases iniciales del uso de la tecnología (13).

Coste y precio unitario

Según los datos proporcionados por la empresa Medtronic, el precio en España del dispositivo Percept PC con tecnología BrainSense es de 14 750 € más el 10 % de IVA.

Según los datos proporcionados por la empresa Newronika, el dispositivo AlphaDBS® system aún no está disponible comercialmente.

Resultados

Evidencia localizada

La búsqueda de la literatura se realizó en marzo de 2024, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión establecidos de forma previa. En el anexo 1 se muestran las bases de datos consultadas, la estrategia de búsqueda bibliográfica y los criterios de selección de los estudios para su revisión y lectura crítica.

Tras la eliminación de los duplicados, la búsqueda de la literatura recuperó un total de 383 referencias, de las cuales, tras la lectura de los resúmenes, se seleccionaron 36 para su lectura a texto completo y para dar respuesta a los diferentes apartados de la presente ficha de evaluación de tecnologías emergentes. De estos, se incluyeron 2 estudios que cumplen los criterios para dar respuesta a los apartados de efectividad y seguridad (ver anexo 1):

- Una RS con metanálisis (MA) de estudios comparativos de Qi An *et al.* publicada en el año 2022 (34) que evalúa la mejora de los síntomas motores de los pacientes con EP a tratamiento con ECPa en comparación con valores basales y/o tratamiento con ECPc. La búsqueda bibliográfica de esta RS fue actualizada por última vez el 2 de marzo del 2022 e incluyó 19 estudios, de los cuales 7 analizan la ECPa vs ECPc en relación con la eficacia, un estudio es no aleatorizado y no ciego (51), y los 6 restantes son estudios aleatorios y ciegos (52-57), siendo uno de ellos un *pre-print* (54).
- Un estudio prospectivo realizado por He *et al.* (58) en el que evalúan el comportamiento motor bajo cuatro modos: ECPa-200, ECPa-400, ECPc y sin estimulación.

Todos los pacientes reportados en los estudios incluidos recibieron la ECP en el núcleo subtalámico. En el estudio de He *et al.* se indica que los pacientes permanecieron al menos 6 horas sin medicación dopaminérgica previa a la colocación del implante. Esta información no fue recogida en la RS de Qi *et al.* Las características principales de los pacientes se recogen en la tabla 2.

Tabla 2. Características de los pacientes incluidos en los estudios sobre ECPa

Estudio	Artículos incluidos si RS	n	Edad (μ ± ES)	Duración de la enfermedad (μ ± ES)	Respuesta dopaminérgica a la medicación *on/off* (escala MDS-UPDRS-III) (μ ± ES)
He *et al.* (58)	**Original**	13	62.15 ± 1.58	10 ± 1.21	*off*: 37.04 ± 2.95 *on*: 12.42 ± 1.67
Qi An *et al.* (34)	**Bocci *et al.*** (51)	8	57.13 ± 7.67	12.38 ± 3.20	*off*: 32 ± 10.9
	Sasaki *et al.* (52)	12	54.8 ± 23.9	13.8 ± 10.05	*off* 37.5 ± 10.0
	Herz *et al.* (53)	7	57 ± 4.73	7.71 ± 2.75	*off*: 48.4 ± 9.6
	Iturrate *et al.* (54) **pre-print**	7	-	-	-
	Little *et al.* (55)	8	69.25 ± 7.11	9.25 ± 3.33	*off*: 41.0 ± 15.8
	Little *et al.* (56)	8	54 ± 8.21	7 ± 7.36	*off*: 45.9 ± 6.9
	Pina-Fuentes *et al.* (57)	11	60.1 ± 10.8	16 ± 7.22	-
	Rosa *et al.* (59)	10	-	-	-

Abreviaturas: (RS) Revisión sistemática, (μ ± ES) media ± error estándar, (MDS - UPDRS) Movement Disorder Society- Unified Parkinson´s Disease Rating Scale, *on*: con medicación; *off*: sin medicación.
Fuente: elaboración propia.

Riesgos y seguridad

En referencia a la evidencia localizada en cuanto a riesgos y seguridad, no se ha detectado ningún artículo que haga referencia a eventos adversos específicos de la ECPa, pero una sobrestimulación sí se ha vinculado con el agravamiento o inducción de síntomas como la discinesia o la disartria.

La RS realizada por Qi An *et al.* (tabla 3) evalúa la puntuación alcanzada en diferentes escalas de evaluación de la sintomatología asociada a la EP, de modo que se indica una menor tendencia a la discinesia y a la disartria en pacientes tratados con ECPa respecto a los tratados con ECPc, estimado mediante el parámetro Hedge´s g (estimador de la diferencia de media estandarizada entre la puntuación observada en los grupos de comparación). Sin embargo, las diferencias no son estadísticamente significativas y en relación con la discinesia se observa una alta heterogeneidad (I^2) (34).

Tabla 3. Resultados en relación con los eventos adversos

Estudio	Modo de estimulación	Discinesia	Disartria
Qi An *et al.* (34)	ECPa vs ECPc	2 estudios N = 18 H = 1.654 ± 0.132, p = 0.224 Heterogeneidad (Q = 11.9, p = 0.001, I^2 = 91.6 %)	2 estudios N = 19 H = 0.192 ± 0.191, p =0.315 Heterogeneidad (Q = 0.984, p = 0.326, I^2 = 0 %)

Abreviaturas: (estudios) nº de artículos incluidos, (n) pacientes, (H) Hedges´s g ± standard error, (p) p-valor, (Q) Q de Cochran.
Fuente: elaboración propia.

Los autores también indican una reducción en la energía eléctrica emitida (*TEED, total electric energy delivered*) del 56 % en comparación con la ECPc ($p < 0.001$, n = 5), que parece estar correlacionada con una menor frecuencia de eventos adversos al ser menor el volumen de tejido activado (34).

En el estudio de He *et al.* (58) también se reporta una disminución significativa en el tiempo de estimulación cuando se utiliza el modo adaptativo frente al modo continuo ($p < 0.001$).

Eficacia/efectividad

En cuanto a la eficacia/efectividad, como se ha indicado anteriormente, se han localizado dos artículos.

En la RS con MA realizada por Qi An *et al.* (34) (tabla 4) encontraron una mejora de las funciones motoras, estadísticamente significativa (33.9 %, $p < 0.01$), respecto a la no estimulación, siendo esta mejora también estadísticamente significativa cuando se administraba la terapia con ECPa respecto a la terapia con ECPc ($p = 0.002$). Sin embargo, encontraron un sesgo de publicación significativo en relación con la publicación de estudios sobre la superioridad de la ECPa frente a ECPc (Egger´s test $p = 0.006$). Además, las diferencias entre los diferentes modos de ECP desaparecían cuando analizaban solo los estudios ciegos y aleatorizados. En el análisis por subescalas, tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas en relación con la rigidez/bradicinesia ni con el temblor, aunque el análisis de este subítem es analizado solo en un artículo (34).

El otro artículo encontrado, He *et al.* (58) (tabla 4), es un estudio de tipo prospectivo en el que se analizan diferentes modos de estimulación en función de dos test cinemáticos, el 1º es un test de señalización en un monitor y el 2º un test de golpeteo de dedos, que realizaron a continuación del 1º. También se analiza el temblor en reposo, antes de la realización de los tests anteriores. Los autores no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre las dos variantes de ECPa, que se diferencian en el tiempo de estimación de la potencia beta (200 ms y 400 ms), en ninguna de las variables analizadas, por lo tanto, realizan un análisis conjunto de la ECPa versus ECPc, encontrando que en esta comparación la única diferencia estadísticamente significativa es un mayor temblor en reposo cuando se aplica ECPa versus ECPc (58). En el resto de variables analizadas no encuentran diferencias entre ambos modos.

Tabla 4. Resultados en relación con la eficacia

Estudio	Modo de estimulación	Comportamiento motor (puntuación UPDRS)	Rigidez/ Bradiquinesia	Temblor
Qi An *et al.* (34)	ECPa vs ECPc	6 estudios N = 49 H = 0.435 ± 0.142, *p* = 0.002 Heterogeneidad (Q = 6.297, *p* = 0.278, I^2 = 20.6)	3 estudios N = 31 H = 0.356 ± 0.206, *p* = 0.084 Heterogeneidad (Q = 3.376, *p* = 0.185, I^2 = 40.8)	1 estudio N = 11 H = -1.509 ± 0.380, *p* = 0.000
He *et al.* (58)	**Modo de estimulación**	**Test de señalización en un monitor**		
		Tiempo de reacción (s)	**Velocidad media (m/s)**	
	ECPa 200ms vs ECPa 400ms	k = −0.0225 ± 0.0181, *p* = 0.2155	Llegada: k = 0.0065 ± 0.0062, *p* = 0.2977 Retorno: k = 0.0025 ± 0.0053, *p* = 0.6330	
	ECPa vs ECPc	NS	Llegada y retorno: NS	
	Modo de estimulación	**Test de golpeteo con los dedos**		**Potencia media del temblor en reposo (dB)**
		Aceleración cuadrática media normalizada	**Puntuación en videos a ciegas**	
	ECPa 200ms vs ECPa 400ms	k = 0.0189 ± 0.0310, *p* = 0.5416	k = 0.0047 ± 0.1265, *p* = 0.9703	k = −0.1683 ± 0.2336, *p* = 0.4714
	ECPa vs ECPc	NS	NS	k = 0.7605 ± 0.2179, *p* = 0.0005

Abreviaturas: (estudios) nº de artículos incluidos, (n) pacientes, (H) Hedges´s g ± error estándar, (k) valor estimado del coeficiente en el modelo de regresión lineal generalizados mixtos (generalized linear mixed effect, GLME) ± error estándar, (*p*) p-valor, (NS) No significativo, (-) no indican datos, (Q) Q de Cochran.

Fuente: elaboración propia.

Evaluación económica

No se encontraron estudios que realizasen una evaluación económica de la ECPa. Sin embargo, se han localizado dos RS publicadas en 2024 de evaluaciones económicas de la ECPc frente a la terapia médica optimizada (60, 61). Se ha considerado que estas RS contienen diferentes elementos que podrían ser de interés a considerar en futuras evaluaciones económicas de la ECPa. Los resultados reportados en ambas revisiones deben ser tomados como una aproximación al coste-efectividad de la ECPa.

- RS de Sasidaran et al (52).

Incluye, entre otros, los resultados procedentes de 12 estudios que realizan un análisis de coste-efectividad (ACE) de la ECPc frente a terapia médica optimizada. Once estudios incluyeron pacientes con EP avanzada y uno incluyó a pacientes en una fase precoz de la enfermedad. Nueve estudios adoptaron una perspectiva de pagador y los otros tres una perspectiva social. Todos los estudios fueron realizados en 8 países de renta alta (EE. UU. Canadá, Reino Unido, España, Suecia, Taiwán, Japón, Alemania y China) empleando modelos de Markov. Las tasas de descuento utilizadas fueron el 3 % y el 3.5 % en los estudios que la reportaban. El horizonte temporal de los estudios osciló entre un año (siete estudios), toda la vida (tres estudios) y dos publicaciones incluyeron dos horizontes (corto y largo plazo). El coste de los recursos se obtuvo de diferentes fuentes de información y los estudios incluyeron todos los costes directos específicos de la ECPc (cirugía, calibración, recambio del generador y costes asociados a eventos adversos temporales y permanentes). Además, se consideraron los costes relacionados con la medicación que incluyeron las consultas de seguimiento y la atención domiciliaria o en residencia de la tercera edad, así como admisiones hospitalarias. El cálculo del coste del recambio de la batería fue diferente entre los estudios y algunos estudios no incluyeron el coste del dispositivo de ECPc.

Los autores de la RS evaluaron la calidad de los estudios incluidos mediante la escala ECOBIAS y consideraron alto el riesgo de sesgo relativo a un horizonte temporal limitado, al no incluir el horizonte de toda la vida la mayoría de los estudios. Además, los autores detectaron problemas con la consistencia interna del razonamiento matemático utilizado en la mayoría de los estudios.

Los 12 estudios considerados incluyeron 14 ACE de la ECPc frente al tratamiento médico. Once estudios de coste-efectividad mostraron un RCEI (razón de coste-efectividad incremental) a favor de la ECPc según los umbrales de coste efectividad de cada país. Dos estudios incorporaban dos horizontes temporales, de modo que en uno de ellos (Taiwán) la ECPc fue coste-efectiva en el caso del horizonte de 10 años, pero no en el de 3 años, mientras que en el otro (China) halló que la ECPc era coste-efectiva en el horizonte de 2 años pero no en el de 1 año. Es necesario destacar que dos estudios (Alemania y EE. UU.) que emplearon el horizonte temporal de toda la vida, la opción de ECPc fue considerada coste-efectiva. En el caso de la evaluación económica realizada en España con un horizonte temporal de 1 año, el RCEI fue de 34 389 €, lo que excedía el umbral de disposición a pagar en España (< 30 000 €), considerando los autores que estaría dentro de los límites apropiados para el coste-efectividad.

Los autores de la RS consideran como elementos determinantes del coste-efectividad de la ECPc: la edad a la que se realiza la intervención, la reducción de costes en los gastos relacionados con la ECPc a partir del primer año, ya que en el primer año se consideran los costes de la cirugía para el implante del dispositivo, y la dificultad de conseguir datos de efectividad de la intervención a largo plazo. En relación con la efectividad, señalan las diferencias que se pueden derivar de la utilización de diferentes fuentes de información para calcularla. En relación con el cálculo de los costes, no todos los estudios analizados están incluyendo los mismos costes (procedimiento, dispositivo, batería, medicación o estancias hospitalarias). Los autores señalan también la necesidad de que los estudios futuros incluyan en sus ACE las diferentes dianas que se estén considerando en la ECPc.

- RS y MA de Lannon M *et al.* (61).

Esta RS tiene como objeto realizar un MA de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión. El estimador de efecto conjunto considerado es el beneficio neto incremental total (BNIT) calculado a través de la inversa de la varianza ponderada del beneficio neto incremental (BNI) de cada uno de los estudios incluidos. Esta estimación proporciona información sobre si la intervención es efectiva (cuando el BNIT > 0).

La calidad de los estudios incluidos fue evaluada mediante la herramienta CHEC-ampliada y se realizó una evaluación adicional de algunos aspectos no incluidos en esta herramienta, como la estructura del modelo, la validez del modelo, la estimación de los costes y la estimación de las utilidades de los estados de salud. Además se evalúo la transferibilidad de los estudios, esto es, hasta que punto los resultados de estos estudios resultan ciertos para otras poblaciones y contextos. Por último, se utilizó el marco GRADE de recomendaciones para RS de evaluaciones económicas para identificar cuestiones relacionadas con el uso de recursos que difieran entre las alternativas y puedan ser importantes para pacientes y financiadores.

El MA incluyó 11 estudios. Diez de estos estudios estaban incluidos en la RS de Sasidharan *et al.*, comentada en el apartado anterior. Los estudios con un horizonte temporal largo (de 15 años a un horizonte de toda la vida) mostraron coste-efectividad de la ECPc frente a tratamiento médico (diferencia de medias del BNI: 40 504.81 $US ; IC95 % : 2 422.42 - 78 587.19). Para otros horizontes temporales analizados (1-3 años, 5 años y 10 años), la ECPc se mostró superior al tratamiento médico, pero la diferencia no fue estadisticamente significativa en ninguna de las comparaciones. Todos los análisis mostraron un grado de heterogeneidad alto, pero esto era esperable debido a que los datos corresponden a diferentes países con diferentes umbrales de disposición a pagar y estos umbrales se incuyen en el cálculo del BNI.

Los autores remarcan la importancia del horizonte temporal de la vida del paciente ya que tanto la ECPc como su comparador, la medicación, tienen implicaciones para la calidad de vida, las morbilidades, la incapacidad y los costes a lo largo de la vida del paciente y no solo en el corto plazo. También se remarca la implicación en los resultados de las fuentes de información utilizadas. Algunos de los estudios han utilizado los datos de efectividad del mismo ensayo, por lo que se estarían considerando muchas veces en el análisis los mismos datos. Sería necesario que los futuros estudios de carácter logitudinal sobre estas intervenciones sean a largo plazo e incluyan el componente económico en el análisis.

Impactos

Impacto en salud

El potencial impacto que se prevé sería una mejora en el control de los síntomas con una reducción de los eventos adversos producidos por la ECP continua.

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

Teniendo en cuenta la similitud entre el SNS español y el sistema de salud canadiense es importante considerar la advertencia realizada por la CADTH en la que se ha señalado que el hecho de que los dispositivos requieran equipos de expertos multidisciplinares en centros con grandes recursos y alto volumen de pacientes puede suponer un posible riesgo tanto para la accesibilidad a la tecnología, dado que estos dispositivos solo funcionan en centros altamente especializados, como para la equidad, dado que, si solo los pacientes de centros urbanos con grandes recursos tienen acceso a los dispositivos, a pacientes de centros más pequeños podría resultarles más difícil o costoso acceder a estos tratamientos, lo que podría suponer una desventaja (33).

Además, es de importancia señalar que este tipo de dispositivos deben cumplir con los reglamentos europeos relacionados con la ciberseguridad (62), la protección de datos (63), y el reglamento específico para productos sanitarios (64).

Impacto económico de la tecnología

La guía diagnóstica y terapéutica de la Sociedad Española de Neurología del 2019 (20) referencia un estudio económico español realizado en el año 2007 que indicaba que el coste de la ECP en el NST tenía un gasto adicional de 34 389 euros por año de vida ajustado por calidad (AVAC) en comparación con el mejor tratamiento médico, lo que se consideraba costo-efectivo para el sistema español (65). El potencial impacto económico de la tecnología de ECPa está supeditado a la diferencia en el coste final de los dispositivos con respecto a los que están actualmente en uso de ECPc, así como a posibles diferencias en los seguimientos después del implante de los dispositivos de ECPa frente a ECPc.

Difusión e introducción esperada de la tecnología

Aunque tanto el dispositivo Newronika AlphaDBS® como el dispositivo Medtronic Percept® tienen el marcado CE, solo se permite su uso en la clínica utilizando el modo convencional, quedando el modo adaptativo restringido a su uso en ensayos clínicos, (48) por lo que aún no están disponibles para su uso en la práctica clínica en Europa.

Una vez que reciban la certificación para el modo adaptativo se prevé una difusión rápida, siempre que los resultados de los estudios en marcha muestren mejores resultados que el modo ECPc.

Recomendaciones e investigación en curso

Investigación en curso

La búsqueda de la literatura en marzo de 2024 recuperó un total de 4 estudios en marcha en la base de datos ClinicalTrials.gov.

Identificador **País** **Características del estudio (ver nomenclatura del clinical trial)** [2]	**Intervención** **Número de pacientes** **Objetivos** **Variables primarias**	**Criterios de inclusión - exclusión**
NCT04547712 (66) ADAPT-PD[1] Estados Unidos, Canadá, Francia y Holanda **Reclutamiento**: Activo, no reclutando. (Actual) **Fecha de inicio**: 14-12-2020 (Actual)	**Intervención**: Algoritmo de ECPa **Número de pacientes reclutados**: 85 pacientes **Objetivo**: Demostrar la efectividad y seguridad de la ECPa en EP **Variables** • **Primarias** - Proporción de pacientes en tiempo *on* sin discinesia	**Inclusión**: - EP idiopática - Implantados electrodos Percept PC y electrodos de ECP de Medtronic, bilateralmente en el mismo objetivo (confirmado por el médico), núcleo subtalámico (NST) o globo pálido (GPi) - Responde a la terapia ECP (en opinión del investigador) - El sujeto cumple ciertos criterios: mayor de edad, hombre o mujer no embarazada, capacitado para entender la información recibida, así como completar las visitas médicas - Se aplican parámetros de estimulación específicos

Identificador País Características del estudio (ver nomenclatura del clinical trial) [2]	Intervención Número de pacientes Objetivos Variables primarias	Criterios de inclusión - exclusión
Fecha de finalización primaria (Fecha final de recopilación de datos para la medida de resultado primaria): 12-01-2023 (actual) **Fecha de finalización**: 31-10-2025 (estimada) **Tipo de estudio:** intervencional Estudio prospectivo cruzado, aleatorizado, cegado simple (pacientes). **Patrocinador:** MedtronicNeuro	• **Secundarias** - Uso de energía: energía eléctrica total proporcionada (TEED) - Eventos adversos relacionados con la estimulación - Total de eventos adversos (graves, otros, relacionados con el dispositivo)	**Exclusión:** - El sujeto y/o el cuidador no son capaces de utilizar el programador del paciente - Más de un cable en cada hemisferio del cerebro - Cables corticales o hardware adicional no aprobado implantado en el cerebro - Más de un dispositivo y/o duración de batería < 1 año - Depresión de Beck II (BDI-II) > 25 - Requiere diatermia, estimulación magnética transcraneal o terapia electroconvulsiva - Implante metálico en la cabeza y/o tiene, o planea obtener, un dispositivo médico de estimulación eléctrica implantado en cualquier parte del cuerpo - Tiene, o planea obtener, una bomba de medicación implantada para el tratamiento de la EP (p. ej., bomba de infusión DUOPATM) y/o bomba de infusión portátil - Examen neurológico anormal - Lactancia materna - Menor de 18 años - Estudio concurrente de medicamentos y/o dispositivos - No puede usar o tolerar dispositivos portátiles - Artefactos de señal en las 6 vías de detección de aDBS (3 en cada una de las derivaciones de DBS)

Identificador País Características del estudio (ver nomenclatura del clinical trial) [2]	Intervención Número de pacientes Objetivos Variables primarias	Criterios de inclusión - exclusión
NCT05402163 (67) Canadá **Reclutamiento**: reclutando **Fecha de inicio**: 01-06-2024 (actual) **Fecha de finalización primaria**: 01-06-2025 (estimada) **Fecha de finalización**: 01-12-2025 (estimada) **Tipo de estudio:** intervencional Ensayo de dos fases, cruzado, doble ciego **Patrocinador:** Universidad de Toronto	**Intervención:** ECP adaptativo/circuito cerrado versus ECP continua/circuito abierto Número de pacientes objetivo: 10 **Objetivo**: Evaluar la hipótesis de que la ECPa es equiparable a la ECPc en el control de las fluctuaciones motores pero superior en el tratamiento de los trastornos del habla, de la marcha y las caídas. **Variables**: • **Primarias**: - Cambio en las actividades de la vida diaria utilizando la escala MDS-UPDRS[3], parte II - Cambio en la calidad de vida (CdV) mediante el cuestionario sobre la enfermedad de Parkinson (PDQ39) - Cambio en la marcha utilizando Zeno Walkway de Protokinetics (con y sin medicación) - Cambio en la calidad del habla utilizando el software Praat (Ciencias Fonéticas)	**Inclusión**: - EP a tratamiento con ECP-NST bilateral utilizando un electrodo Medtronic - Capaz de dar consentimiento informado y cumplir con el protocolo del estudio - Necesidad de reemplazar el generador de impulsos implantable (GII) debido al fin de vida útil de la batería - Presencia de problemas de marcha y/o equilibrio y/o habla incapacitantes, según juicio clínico del médico y el paciente - Evidencia de que los problemas anteriores empeoran con la ECP, es decir, mejoran después de desactivar la ECP - Uso del contacto 1 y/o 2 en un hemisferio y/o 9 y/o 10 en el otro - Buena señal PCL (evaluable solo tras el reemplazo del GII con Percept) en al menos un hemisferio - Adultos (edad > 18 años)

Identificador País Características del estudio (ver nomenclatura del clinical trial) [2]	Intervención Número de pacientes Objetivos Variables primarias	Criterios de inclusión - exclusión
	Nota: marco temporal para todas las variables: referencia, 5 meses después del cambio del GII, 8 meses después del cambio de batería • **Secundarias**: - Cambio en los resultados motores (ECPa frente a ECPc) utilizando la Escala unificada de calificación de la EP, parte III (examen motor) Nota: marco temporal: referencia, 2 a 5 meses después del cambio de GII, 8 meses después del cambio de batería	**Exclusión**: - Cirugía ECP anterior en el que no se utilice dispositivos de Medtronic - Uso potencial de cualquier configuración de estimulación (como bipolar) durante el estudio que evitará el uso de ECPa - Presencia de cualquier otro trastorno que pueda afectar las medidas de resultado (p. ej., problemas ortopédicos) - Médicamente inestable - Problemas no motores graves, como depresión, demencia, etc.

Identificador País Características del estudio (ver nomenclatura del clinical trial) [2]	Intervención Número de pacientes Objetivos Variables primarias	Criterios de inclusión - exclusión
NCT04043403 (69) EE. UU. **Reclutamiento**: reclutando **Fecha de inicio**: 28-10-2019 (actual) **Fecha de finalización primaria**: 31-07-2025 (estimada) **Fecha de finalización**: 31-07-2025 (estimada) **Tipo de estudio:** intervencional Estudio no randomizado, asignamiento paralelo, doble ciego **Patrocinador**: Universidad de Stanford	**Intervención:** ECP adaptativo/circuito cerrado versus ECP continua/circuito abierto versus circuito abierto intermitente **Número de pacientes objetivo: 14** **Objetivo**: Evaluación de la ECP adaptativa en respuesta a parámetros neuronales y cinemáticos. Se analizan dos dispositivos Summit RC+S en tres brazos (ECPc, ECPa, ECPc intermitente, los impulsos eléctricos varían imitando a la ECPa de forma predeterminada, pero no se emiten en función de señales) y el dispositivo Percept PC **Variables**: • Seguridad y tolerabilidad: Incidencia de EA relacionados con la: - estimulación (3 meses) - la calidad de vida (3 meses) - con la marcha (3 meses) - con el habla (6 meses)	**Inclusión**: - Pacientes de 18-80 años - EP clínicamente establecida - Cumple criterios de elegibilidad para NST ECP estándar o ya implantado en el NST con Percept(TM) PC - Presencia de complicaciones debidas a la medicación, como signos de desaparición, respuestas fluctuantes y/o discinesias, y/o temblor refractario a la medicación, y/o deterioro de la calidad de vida con o sin medicación debido a estos factores - Capacidad y disposición para cumplir con las citas clínicas, inicialmente y a los 3, 6 y 12 meses - Puntuación del cuestionario de congelación de la marcha (FOG-Q) ≥ 1 y/o subpuntuación de la marcha (Ítem 3.10) de MDS-UPDRS III ≥ 1 - En la cohorte de PC Percept™, tener en el NST derecho o izquierdo ≥1.2 microVp entre 8-35 Hz

Identificador País Características del estudio (ver nomenclatura del clinical trial) [2]	Intervención Número de pacientes Objetivos Variables primarias	Criterios de inclusión - exclusión
	• Medidas de resultado secundarias: Parámetros de la marcha: - Arritmicidad. Variabilidad en el tiempo de zancada durante una tarea de marcha - Velocidad angular media de la pierna. Promedio de las velocidades angulares máximas de la pierna de cada zancada durante la tarea de marcha. - Tiempo medio del ciclo de la marcha. Duración promedio de cada zancada durante una tarea de marcha - Porcentaje de tiempo de congelación durante la marcha. - Resultado de la escala MDS-UPDRS parte III - Recopilados hasta 10 días cada 3 meses	**Exclusión**: - Demencia - Enfermedad psiquiátrica no tratada - Estadío 5 de Hoehn y Yahr con o sin medicación (no ambulatorio) - Edad > 80 - Morbilidades quirúrgicas importantes, como hipertensión grave, coagulopatía y ciertas afecciones metabólicas que podrían aumentar el riesgo de hemorragia u otras complicaciones quirúrgicas - Marcapasos/desfibrilador cardíaco - Incapacidad para comprender/firmar el consentimiento - En la cohorte Summit(R) RC+S, requiere estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr), terapia electroconvulsiva (TEC), imagen por resonancia magnética (RM) o diatermia - Embarazada o amamantando - Tiene un implante metálico craneal - Historial de convulsiones o epilepsia

Identificador País Características del estudio (ver nomenclatura del clinical trial) [2]	Intervención Número de pacientes Objetivos Variables primarias	Criterios de inclusión - exclusión
NCT04681534 (70) Italia **Reclutamiento**: reclutando **Fecha de inicio**: 26-01-2021 (actual) **Fecha de finalización primaria**: 30-09-2025 (estimada) **Fecha de finalización**: 30-12-2025 (estimada) **Tipo de estudio:** intervencional Ensayo cruzado, doble ciego **Patrocinador:** Newronika	**Intervención:** ECPa versus ECPc **Número de pacientes objetivo:** 15 **Objetivo**: Evaluar la seguridad y eficacia de la ECPa en el núcleo subtalámico **Variables**: • Medidas de resultado primarias: - Seguridad y tolerabilidad del sistema “AlphaDBS”, cuando se utiliza en modo ECPc y ECPa - Cambio en el TEED al paciente • Medidas de resultado secundarias: - Síntomas motores relacionados con la EP y sus fluctuaciones - Discinesia - Tiempo *on* con y sin discinesia - Tiempo *off* - Usabilidad del controlador de paciente - Usabilidad del sistema para el médico Todas las medidas se evaluarán durante 1 mes	**Inclusión**: - EP idiopática - Tratado bilateralmente con ECP en el NST utilizando una PC Medtronic activa o IPG activa RC (monocanal o doble canal) - Implante ECP durante > 3 años y necesidad de reemplazo de batería dentro de los 12 meses posteriores al consentimiento - Poder comprender y firmar el documento de consentimiento informado **Exclusión**: - Deterioro cognitivo grave, resultado de la evaluación MoCA (MoCA < 10) - Problemas psiquiátricos importantes o cualquier otra afección que, según la opinión del médico, podría interferir con la realización del estudio (p. ej., depresión grave, psicosis, etc.)

Identificador País Características del estudio (ver nomenclatura del clinical trial) [2]	Intervención Número de pacientes Objetivos Variables primarias	Criterios de inclusión - exclusión
		- Alguna condición médica que pueda interferir con la cirugía de reemplazo de la batería ECP (p. ej. hipertensión severa, cáncer activo, ingesta de medicamentos que interfieren con la coagulación, etc.) - Necesidad de reemplazar o reposicionar los electrodos durante el procedimiento de reemplazo del IPG - > 10 caídas recurrentes en los 3 meses anteriores al consentimiento - No puedan tolerar una interrupción de la estimulación ECP durante > 30 minutos - Pacientes que toman menos de una dosis de LD al día - Sin registros de PCL adecuados o con artefactos significativos - Embarazadas o en lactancia

[1] Identificada una publicación con datos sobre el diseño del ensayo (71). La casa comercial ha informado sobre la próxima publicación de datos del estudio.

[2] **Reclutamiento:**

- **Reclutando**: el estudio se encuentra actualmente reclutando participantes.

[3] MDS-UPDRS: escala unificada de evaluacion de la enfermedad de Parkinson.

Identificador País Características del estudio (ver nomenclatura del clinical trial) [2]	Intervención Número de pacientes Objetivos Variables primarias	Criterios de inclusión - exclusión
- **Activo, no reclutando**: el estudio está en curso y los participantes están recibiendo una intervención o siendo examinados, pero actualmente no se está reclutando ni inscribiendo a posibles participantes. - **Retirado**: el estudio se detuvo prematuramente, antes de inscribir a su primer participante. **Fecha de inicio:** - La fecha real en la que se inscribió al primer participante en un estudio clínico. - La fecha "estimada" de inicio del estudio es la fecha que los investigadores consideran que será la fecha de inicio del estudio. **Fecha de finalización primaria:** - Fecha en la que el último participante de un estudio clínico fue examinado o recibió una intervención para recopilar los datos finales de la medida de resultado primaria. Esta fecha no se ve afectada por la finalización o la terminación del estudio clínico según el protocolo. En el caso de estudios clínicos con más de una medida de resultado primaria y diferentes fechas de finalización, este término se refiere a la fecha en la que se completa la recopilación de datos para todas las medidas de resultado primarias. - La fecha "estimada" de finalización primaria es la que los investigadores consideran como la fecha de finalización primaria del estudio. **Fecha de finalización del estudio** - Fecha en la que el último participante de un estudio clínico fue examinado o recibió una intervención/tratamiento para recopilar los datos finales de las medidas de resultado primarias, las medidas de resultado secundarias y los eventos adversos (es decir, la última visita del último participante). - La fecha "estimada" de finalización del estudio es la fecha que los investigadores consideran como la fecha de finalización del estudio.		

Guías y directrices

Existen dos guías publicadas en el ámbito de España.

- La guía oficial de recomendaciones clínicas en la EP publicada por la Sociedad Española de Neurología en el 2019 (20).

  La recomendación de esta guía para la ECP es

  > La estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico (NST) podría considerarse una opción terapéutica en pacientes con EP idiopática cuyos síntomas motores no se controlen con el tratamiento médico convencional, con el objetivo de reducir los periodos *off* motores y las discinesias, además de la dosis total de fármacos dopaminérgicos. El paciente candidato debe conservar un beneficio clínico con la LD que podría considerarse un factor predictivo de la respuesta a la ECP-NST. Además, debe tener un estado de salud general adecuado, sin comorbilidades significativas, y no debe presentar una enfermedad mental clínicamente significativa como demencia o depresión. Los pacientes deben ser provistos de una información detallada acerca del procedimiento, sus posibles riesgos y beneficios (grado de recomendación A).

  Esta guía no hace referencia a los diferentes modos de estimulación de la ECP.

- La guía de Recomendaciones de práctica clínica en la EP publicada por el Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM) y la Sociedad Andaluza de Neurología (SAN) publicada en el 2022 (72).

  Esta guía tampoco hace referencia a los diferentes modos de estimulación de la ECP.

  Recomiendan el uso de la ECP "[…] en todo paciente con EP idiopática y mal control de los síntomas motores (temblor, fluctuaciones motoras y/o discinesias) a pesar del mejor tratamiento farmacológico, siempre que no presente otros problemas de salud que supongan un balance beneficio-riesgo inaceptable".

Autoría

Emilia Balboa Beltrán. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Selección de estudios, extracción de datos, valoración de sesgos, redacción del documento.

María José Faraldo Vallés. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Selección de estudios, extracción de datos, valoración de sesgos, redacción parcial del documento.

Janet Puñal Rioboo. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Revisión interna del documento.

Beatriz Casal Acción. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Elaboración de la estrategia de búsqueda, redacción parcial y revisión del documento.

Secretaría

Noemí Raña Villar. Administrativa. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.

Revisión externa

Fernando Alonso Frech. Director clínico. Neurología. HM CINAC - HM Universitario Puerta del Sur. Madrid. En representación de la Sociedad Española de Neurología.

Francisco Javier Grandas Pérez. Jefe del Servicio de Neurología Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. En representación de la Sociedad Española de Neurología.

José María Óscar Prieto González. Jefe del Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario de Santiago. En representación de la Sociedad Española de Neurología.

Declaración de intereses

Con el fin de garantizar la transparencia e integridad del proceso de evaluación, todos los profesionales que han participado en la elaboración del presente informe de evaluación han cumplimentado el correspondiente formulario de declaración de intereses.

Tras la aplicación del procedimiento de gestión de los conflictos de interés de la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t, de la Agencia Gallega de Conocimiento en Salud, ACIS, se declara que:

Fernando Alonso Frech declara los siguientes intereses, que se han considerado como conflictos de intereses específicos:

- haber cobrado honorarios de la empresa Boston Scientific por ejercer como docente en cursos de programación en ECP.

- haber recibido financiación de la empresa Medtronic para la realización de un curso de actualización en ECP.
- haber sido autor de varias publicaciones científicas de programación en ECP en relación con la actividad oscilatoria del núcleo subtalámico.

No obstante, a pesar del conflicto existente, el equipo coordinador del proyecto ha considerado relevante su participación en el proyecto. Su colaboración no ha requerido el acceso a material confidencial durante el desarrollo del informe de evaluación, y solo ha tenido acceso a la información disponible en los últimos borradores del informe.

Los demás miembros del grupo de trabajo y revisores involucrados en este proyecto han declarado no tener conflictos de intereses en relación con la tecnología evaluada y los comparadores considerados en el informe de evaluación según el formulario de declaración de intereses de Avalia-t.

Referencias bibliográficas

1. van Wijk BCM, de Bie RMA, Beudel M. A systematic review of local field potential physiomarkers in Parkinson's disease: from clinical correlations to adaptive deep brain stimulation algorithms. J Neurol. 2023;270(2):1162-77. PubMed PMID: 36209243.

2. Darcy N, Lofredi R, Al-Fatly B, Neumann WJ, Hübl J, Brücke C, et al. Spectral and spatial distribution of subthalamic beta peak activity in Parkinson's disease patients. Exp Neurol. 2022;356:114150. PubMed PMID: 35732220.

3. Neumann WJ, Horn A, Kühn AA. Insights and opportunities for deep brain stimulation as a brain circuit intervention. Trends Neurosci. 2023;46(6):472-87. PubMed PMID: 37105806.

4. Medtronic. Our products medtronic DBS for Parkinson's disease [Internet]. 2024 [consultado 29 abr 2024]. Disponible en: https://www.medtronic.com/us-en/patients/treatments-therapies/deep-brain-stimulation-parkinsons-disease/about-dbs-therapy/dbs-products.html

5. Frey J, Cagle J, Johnson KA, Wong JK, Hilliard JD, Butson CR, et al. Past, Present, and Future of Deep Brain Stimulation: Hardware, Software, Imaging, Physiology and Novel Approaches. Front Neurol. 2022;13:825178. PubMed PMID: 35356461.

6. Marceglia S, Conti C, Svanidze O, Foffani G, Lozano AM, Moro E, et al. Double-blind cross-over pilot trial protocol to evaluate the safety and preliminary efficacy of long-term adaptive deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. BMJ Open. 2022;12(1):e049955. PubMed PMID: 34980610.

7. Pozzi NG, Isaias IU. Adaptive deep brain stimulation: Retuning Parkinson's disease. Handb Clin Neurol. 2022;184:273-84. PubMed PMID: 35034741.

8. Arlotti M, Colombo M, Bonfanti A, Mandat T, Lanotte MM, Pirola E, et al. A New Implantable Closed-Loop Clinical Neural Interface: First Application in Parkinson's Disease. Front Neurosci. 2021;15:763235. PubMed PMID: 34949982.

9. Krauss JK, Lipsman N, Aziz T, Boutet A, Brown P, Chang JW, et al. Technology of deep brain stimulation: current status and future directions. Nat Rev Neurol. 2021;17(2):75-87. PubMed PMID: 33244188.

10. IBM. Distributed data management [Internet]. IBM; 2023 [consultado 29 abr 2024]. Disponible en: https://www.ibm.com/docs/en/i/7.3?topic=applications-distributed-data-management

11. Busch JL, Kaplan J, Merk T, Köhler R, Neumann WJ, Kühn AA. P 43 Optimizing beta-burst driven adaptive deep brain stimulation for Parkinson's disease. Clin Neurophysiol. 2022;137:e40.

12. NeuroNews [Internet]. London: BIBA Medical; 2021 [consultado 29 abr 2024]. Newronika announces CE mark for AlphaDBS system. Disponible en: https://neuronewsinternational.com/newronika-announces-ce-mark-for-alphadbs-system/

13. Jimenez-Shahed J. Device profile of the percept PC deep brain stimulation system for the treatment of Parkinson's disease and related disorders. Expert Rev Med Devices. 2021;18(4):319-32.

14. Medtronic. Scientific compendium. Research on brain sensing and BrainSense™ technology [Sede web]. 2024 [consultado 29 abr 2024]. Disponible en: https://www.medtronic.com/content/dam/medtronic-wide/public/western-europe/products/neurological/dbs-brainsense-lfp-compendium-brochure.pdf

15. Goyal A, Goetz S, Stanslaski S, Oh Y, Rusheen AE, Klassen B, et al. The development of an implantable deep brain stimulation device with simultaneous chronic electrophysiological recording and stimulation in humans. Biosens Bioelectron. 2021;176:112888. PubMed PMID: 33395569.

16. Medtronic. PERCEPT™ PC NEUROSTIMULATOR. Neurostimulator for Deep Brain Stimulation Therapy [Internet]. [consultado 29 abr 2024]. Disponible en: https://europe.medtronic.com/xd-en/healthcare-professionals/products/neurological/deep-brain-stimulation-systems/percept-pc.html

17. Newronika. Newronika [Sede web]. Milan: Newronika; [consultado 10 ago 2024]. Disponible en: https://newronika.com/

18. Ben-Shlomo Y, Darweesh S, Llibre-Guerra J, Marras C, San Luciano M, Tanner C. The epidemiology of Parkinson's disease. Lancet. 2024;403(10423):283-92. PubMed PMID: 38245248.

19. Morris HR, Spillantini MG, Sue CM, Williams-Gray CH. The pathogenesis of Parkinson's disease. Lancet. 2024;403(10423):293-304. PubMed PMID: 38245249.

20. Arbelo Gonzalez JM, (Coord). Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. 4. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. Madrid: Sociedad Española de Neurología; 2019. Disponible en: https://getm.sen.es/pdf/2019/GuiaParkinson.pdf

21. Calabresi P, Mechelli A, Natale G, Volpicelli-Daley L, Di Lazzaro G, Ghiglieri V. Alpha-synuclein in Parkinson's disease and other synucleinopathies: from overt neurodegeneration back to early synaptic dysfunction. Cell Death Dis. 2023;14(3):176.

22. Alonso-Frech F, Zamarbide I, Alegre M, Rodríguez-Oroz MC, Guridi J, Manrique M, et al. Slow oscillatory activity and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. Brain. 2006 Jul;129(Pt 7):1748-57. PubMed PMID: 16684788.

23. Davidson B, Milosevic L, Kondrataviciute L, Kalia LV, Kalia SK. Neuroscience fundamentals relevant to neuromodulation: Neurobiology of deep brain stimulation in Parkinson's disease. Neurotherapeutics. 2024;21(3):e00348.

24. Martinez-Nunez AE, Justich MB, Okun MS, Fasano A. Emerging therapies for neuromodulation in Parkinson's disease. Neurotherapeutics. 2024;21(3).

25. Beste C, Münchau A, Frings C. Towards a systematization of brain oscillatory activity in actions. Commun Biol. 2023;6(1):137. PubMed PMID: 36732548.

26. Cagnan H, Mallet N, Moll CKE, Gulberti A, Holt AB, Westphal M, et al. Temporal evolution of beta bursts in the parkinsonian cortical and basal ganglia network. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019;116(32):16095-104. PubMed PMID: 31341079.

27. Lofredi R, Okudzhava L, Irmen F, Brücke C, Huebl J, Krauss JK, et al. Subthalamic beta bursts correlate with dopamine-dependent motor symptoms in 106 Parkinson's patients. NPJ Parkinsons Dis. 2023;9(1):2.

28. Weiss E, Kann M, Wang Q. Neuromodulation of Neural Oscillations in Health and Disease. Biology (Basel). 2023 Feb 26;12(3):371. PubMed PMID: 36979063.

29. Iskhakova L, Rappel P, Deffains M, Fonar G, Marmor O, Paz R, et al. Modulation of dopamine tone induces frequency shifts in cortico-basal ganglia beta oscillations. Nat Commun. 2021;12(1).

30. Torrecillos F, He S, Kühn AA, Tan H. Average power and burst analysis revealed complementary information on drug-related changes of motor performance in Parkinson's disease. NPJ Parkinsons Dis. 2023;9(1):93.

31. Santos-García D, López-Manzanares L, Muro I, Lorenzo-Barreto P, Casas Peña E, García-Ramos R, et al. Use of the MNCD Classification to Monitor Clinical Stage and Response to Levodopa-Entacapone-Carbidopa Intestinal Gel Infusion in Advanced Parkinson's Disease. Brain Sci. 2024 Dec 12;14(12). PubMed PMID: 39766443.

32. Aubignat M, Tir M. Continuous Subcutaneous Foslevodopa-Foscarbidopa in Parkinson's Disease: A Mini-Review of Current Scope and Future Outlook. Mov Disord Clin Pract. 2024 Oct;11(10):1188-94. PubMed PMID: 38989617.

33. Peprah K, Horton J. CADTH Horizon Scans. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2021. Disponible en: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/hs-eh/EN0036%20DBS%20with%20Brainsense%20v.7.0-meta.pdf

34. An Q, Yin Z, Ma R, Fan H, Xu Y, Gan Y, et al. Adaptive deep brain stimulation for Parkinson's disease: looking back at the past decade on motor outcomes. J Neurol. 2022. PubMed PMID: 36471098.

35. FDA. Product classification Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration; [consultado 03 may 2024]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPCD/classification.cfm?ID=PJS

36. Parastarfeizabadi M, Kouzani AZ. Advances in closed-loop deep brain stimulation devices. J Neuroeng Rehabil. 2017;14(1):79. PubMed PMID: 28800738.

37. Senevirathne DKL, Mahboob A, Zhai K, Paul P, Kammen A, Lee DJ, et al. Deep Brain Stimulation beyond the Clinic: Navigating the Future of Parkinson's and Alzheimer's Disease Therapy. Cells. 2023;12(11). PubMed PMID: 37296599.

38. Nijhuis FAP, Esselink R, de Bie RMA, Groenewoud H, Bloem BR, Post B, et al. Translating Evidence to Advanced Parkinson's Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Mov Disord. 2021;36(6):1293-307. PubMed PMID: 33797786.

39. Tonge M. Technological developments in electric-based DBS. Deep Brain Stimulation. 2024;4:36-41.

40. Premarket Approval (PMA) Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration; [consultado 24 abr 2024]. RC SYSTEM approval. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?ID=P960009S051

41. Medtronic. Product performance report. Disponible en: https://www.medtronic.com/content/dam/medtronic-wide/public/united-states/products/neurological/product-performance-report-deep-brain-stimulation.pdf

42. Medtronic CE [consultado 24 abr 2024]. Deep brain stimulation systems healthcare professionals. Disponible en: https://europe.medtronic.com/xd-en/healthcare-professionals/products/neurological/deep-brain-stimulation-systems.html

43. Medtronic [Internet]. [consultado 24 abr 2024]. FDA approves Medtronic Percept™ RC neurostimulator with exclusive BrainSense™ technology. Disponible en: https://news.medtronic.com/2024-01-08-FDA-approves-Medtronic-Percept-TM-RC-neurostimulator-with-exclusive-BrainSense-TM-technology

44. Abbott 2024 [consultado 24 abr 2024]. Abbott launches world's smallest rechargeable system with remote programming capabilities to treat movement disorders. Disponible en: https://abbott.mediaroom.com/2024-01-25-Abbott-Launches-Worlds-Smallest-Rechargeable-System-With-Remote-Programming-Capabilities-to-Treat-Movement-Disorders

45. Newronika announces CE mark for AlphaDBS system. NeuroNews [Internet]. 2021. Disponible en: https://neuronewsinternational.com/newronika-announces-ce-mark-for-alphadbs-system/

46. Kehnemouyi YM, Wilkins KB, Anidi CM, Anderson RW, Afzal MF, Bronte-Stewart HM. Modulation of beta bursts in subthalamic sensorimotor circuits predicts improvement in bradykinesia. Brain. 2020;144(2):473-86.

47. Medtronic. Medtronic Receives CE Mark Approval for the Percept™ PC Neurostimulator DBS System with BrainSense™ Technology [Internet]. 2020 [consultado 28 abr 2025]. Disponible en: https://news.medtronic.com/2020-01-09-Medtronic-Receives-CE-Mark-Approval-for-the-Percept-TM-PC-Neurostimulator-DBS-System-with-BrainSense-TM-Technology

48. Guidetti M, Marceglia S, Loh A, Harmsen IE, Meoni S, Foffani G, et al. Clinical perspectives of adaptive deep brain stimulation. Brain Stimul. 2021;14(5):1238-47. PubMed PMID: 34371211.

49. Organización Mundial de la Salud. Enfermedad de Parkinson. Ginebra: OMS; 2023. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease

50. Sociedad Española de Neurología. Nota de Prensa Día Mundial del Parkinson. 2023

51. Bocci T, Prenassi M, Arlotti M, Cogiamanian FM, Borellini L, Moro E, et al. Eight-hours conventional versus adaptive deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. NPJ Parkinsons Dis. 2021;7(1):88. PubMed PMID: 34584095.

52. Sasaki F, Oyama G, Sekimoto S, Nuermaimaiti M, Iwamuro H, Shimo Y, et al. Closed-loop programming using external responses for deep brain stimulation in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2021;84:47-51. PubMed PMID: 33556765.

53. Herz DM, Little S, Pedrosa DJ, Tinkhauser G, Cheeran B, Foltynie T, et al. Mechanisms Underlying Decision-Making as Revealed by Deep-Brain Stimulation in Patients with Parkinson's Disease. Curr Biol. 2018;28(8):1169-78.e6. PubMed PMID: 29606416.

54. Iturrate I, Martin S, Chavarriaga R, Orset B, Leeb R, Sobolewski A, et al. Beta-driven closed-loop deep brain stimulation can compromise human motor behavior in Parkinson's Disease. bioRxiv. 2019:696385.

55. Little S, Pogosyan A, Neal S, Zavala B, Zrinzo L, Hariz M, et al. Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. Ann Neurol. 2013;74(3):449-57. PubMed PMID: 23852650.

56. Little S, Tripoliti E, Beudel M, Pogosyan A, Cagnan H, Herz D, et al. Adaptive deep brain stimulation for Parkinson's disease demonstrates reduced speech side effects compared to conventional stimulation in the acute setting. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87(12):1388-9. PubMed PMID: 27530809.

57. Pina-Fuentes D, van Dijk JMC, van Zijl JC, Moes HR, van Laar T, Oterdoom DLM, et al. Acute effects of adaptive Deep Brain Stimulation in Parkinson's disease. Brain Stimul. 2020;13(6):1507-16. PubMed PMID: 32738409.

58. He S, Baig F, Merla A, Torrecillos F, Perera A, Wiest C, et al. Beta-triggered adaptive deep brain stimulation during reaching movement in Parkinson's disease. Brain. 2023;146(12):5015-30. PubMed PMID: 37433037.

59. Rosa M, Arlotti M, Marceglia S, Cogiamanian F, Ardolino G, Fonzo AD, et al. Adaptive deep brain stimulation controls levodopa-induced side effects in Parkinsonian patients. Mov Disord. 2017;32(4):628-9. PubMed PMID: 28211585.

60. Sasidharan A, Bagepally BS, Kumar SS. Cost Effectiveness of Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: A Systematic Review. Appl Health Econ Health Policy. 2024;22(2):181-92. PubMed PMID: 38015368.

61. Lannon M, Duda T, Mastrolonardo A, Huang E, Martyniuk A, Farrokhyar F, et al. Economic Evaluations Comparing Deep Brain Stimulation to Best Medical Therapy for Movement Disorders: A Meta-Analysis. Pharmacoeconomics. 2024;42(1):41-68. PubMed PMID: 37751075.

62. Reglamento (UE) 2025/37 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 19 de diciembre de 2024, por el que se modifica el Reglamento (UE) 2019/881 en lo que se refiere a los servicios de seguridad gestionados. Diario Oficial de la Unión Europea. Núm. 37, (15 de enero de 2025).

63. Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE Reglamento general de protección de datos). Diario Oficial de la Unión Europea. Núm. 679, (4 de mayo de 2016).

64. Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios, por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) nº 178/2002 y el Reglamento (CE) nº 1223/2009 y por el que se derogan las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo. Diario Oficial de la Unión Europea. Núm. 745, (5 de mayo de 2017).

65. 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;22(15):2183-91. PubMed PMID: 17724747.

66. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: National Library of Medicine; 2020. [actualizado 15 nov 2024; consultado 23 abr 2025] Adaptive DBS Algorithm for Personalized Therapy in Parkinson's Disease (ADAPT-PD). Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04547712

67. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: National Library of Medicine; 2022. [actualizado 08 jul 2024; consultado 23 abr 2025] Adaptive/Closed Loop vs. Continuous/Open Loop Deep Brain Stimulation of Subthalamic Nucleus: a Two-Phase, Cross-Over, Double-Blind Trial in Patients With Parkinson's Disease. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05402163

68. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: National Library of Medicine; 2022. [actualizado 12 ago 2024; consultado 23 abr 2025] A Prospective, Multi-center, Open-label, Pivotal Clinical Trial to Compare the Safety and Effectiveness of Adaptive Versus Conventional Stimulation in Advanced Levodopa-Responsive Parkinson's Disease Treated With Bilateral Deep Brain Stimulation. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05262348

69. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: National Library of Medicine; 2019. [actualizado 18 jul 2024; consultado 23 abr 2025] Bilateral Closed Loop Deep Brain Stimulation for Freezing of Gait Using Neural and Kinematic Feedback. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04043403

70. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: National Library of Medicine; 2020. [actualizado 09 jul 2024; consultado 23 abr 2025] A Double-blind Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Adaptive Deep Brain Stimulation Delivered Through AlphaDBS System in Patients With Parkinson's Disease. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04681534

71. Stanslaski S, Summers RLS, Tonder L, Tan Y, Case M, Raike RS, et al. Sensing data and methodology from the Adaptive DBS Algorithm for Personalized Therapy in Parkinson's Disease (ADAPT-PD) clinical trial. NPJ Parkinsons Dis. 2024 Sep 17;10(1):174. PubMed PMID: 39289373.

72. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM), Sociedad Andaluza de Neurología (SAN). Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. 2022. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2022/11/gpc_619_recomendaciones_practica_clinica_parkinson_compl.pdf

Anexos

Anexo 1. Resumen de la metodología empleada

Diseño	Revisión sistemática
Estrategia de búsqueda bibliográfica	**Fecha:** 21 de enero de 2025 **Bases de datos generales:** Medline, Embase (Ovid), Cochrane Library (Wiley), Web of Science (Clarivate Analytics, suscripción Fecyt) **Bases de datos de ensayos clínicos en marcha:** ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Portal (OMS), Registro Español de Ensayos Clínicos **Principales términos empleados:** Parkinson, “Electrical Stimulation”, “Deep Brain Stimulation”, “Deep Brain Stimulations”, “Alphadbs”, brainsense, etc.
Selección de estudios (criterios de inclusión/ exclusión)	Diseño de estudio y tipo de publicación **Inclusión:** estudios comparativos **Exclusión:** cualquier diseño que no sea comparativo **Tipo de intervención**: ECPa **Inclusión** • AlphaDBS System en modo adaptativo • Percept PC Neurostimulator con BrainSense en modo adaptativo • Cualquier dispositivo de ECPa **Exclusión:** dispositivos de ECP en modo no adaptativo **Comparador:** dispositivos de ECP en modo convencional **Tamaño muestral:** 10 pacientes **Población:** mayores de 18 años diagnosticados de Parkinson **Medidas de resultado:** **Eficacia:** • Evaluación de bradicinesia, rigidez y temblor en reposo usando escalas **Seguridad**: • TEED (Energía eléctrica total producida) • Eventos adversos relacionados con el dispositivo, la cirugía o la estimulación **Idioma:** inglés y castellano

Anexo 2. Tablas resumen de la información de los estudios localizados.

Tabla 5. Revisiones sistemáticas

Autor, año País	Estudio	Resultados clave	Conclusiones de los autores	Calidad de la revisión (amstar 2) Fortalezas y limitaciones según los autores
Qi An *et al.*, 2023 China	**Diseño:** revisión sistemática. **Objetivos:** analizar la mejora de los síntomas motores de los pacientes con EP a tratamiento con ECPa y la comparación entre ECPa y ECPc. **Periodo de búsqueda:** Sin límite – 2 de marzo de 2022. **Criterios de inclusión/exclusión de estudios:** - Pacientes con EP tratados con ECP-NST.	**Estudios:** 19 estudios incluidos: 12 estudios se analizaron cuantitativa y cualitativamente. Los restantes 7 solo cualitativamente (5 de estos estudios eran reportes de un único caso). De los 12 estudios incluidos para el análisis cuantitativo: - 5 tenían diseños antes-después, - 6 tenían diseños cruzados, - el otro estudio era un ECA doble ciego. **La población incluida en estos 12 estudios fue de** 104 pacientes. En 67 pacientes se analiza los eventos del tratamiento de ECPa vs ECPc (7 estudios; 6 de los cuales fueron aleatorios y ciegos).	"El estudio actual muestra que la ECPa puede mejorar significativamente las puntuaciones motoras de UPDRS-III en pacientes con EP con menos estimulación. La mejora de ECPa es comparable o superior a ECPc.	**AMSTAR 2: calidad críticamente baja.** Incluye artículos con alta heterogeneidad tanto en los métodos como en los objetivos. El análisis del efecto de la ECPa está limitado por el bajo número de estudios. Los resultados pueden estar afectados por el sesgo de la publicación. Los estudios son principalmente observacionales, algunos no ciegos.

<table>
<tr><th>Autor, año País</th><th>Estudio</th><th>Resultados clave</th><th>Conclusiones de los autores</th><th>Calidad de la revisión (amstar 2) Fortalezas y limitaciones según los autores</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>- ECPa basada en un marcador fisiológico del estado clínico del paciente.
- Se utilizó alguna de estas escalas: UPDRS-III, UDRS, RDRS, SIT o TEED.
- Se comparaba ECPa con línea basal o con la ECPc.
- No estimulaban otras zonas, como el GPi…
- Se publicaban los datos necesarios para el análisis estadístico.
- Se excluyeron reportes de un caso, resúmenes de estudios o publicaciones de conferencias.</td>
<td>
Comparación ECPa vs ECPc
<table>
<tr><th></th><th>nº de estudios (nº de pacientes)</th><th>Resultados agrupados Heterogeneidad</th></tr>
<tr><td>Comportamiento motor (puntuación UPDRS)</td><td>6 estudios[1] (n = 49)</td><td>g = 0.435 ± 0.142, p = 0.002 Q = 6.297, p = 0.278, I^2 = 20.6</td></tr>
<tr><td>Rigidez/ Bradiquinesia</td><td>3 estudios (n = 31)</td><td>g = 0.356 ± 0.206, p = 0.084 Q = 3.376, p = 0.185, I^2 = 40.8</td></tr>
<tr><td>Discinesia</td><td>2 estudios (n = 18)</td><td>g = 1.654 ± 0.132, p = 0.224 Q = 11.9, p = 0.001, I^2 = 91.6</td></tr>
<tr><td>Temblor</td><td>1 estudio (n = 11)</td><td>g = -1.509 ± 0.380, p = 0.000</td></tr>
<tr><td>Habla</td><td>2 estudios (n = 19)</td><td>g = 0.192 ± 0.191, p = 0.0315 Q = 0.984, p = 0.326, I^2 = 0</td></tr>
<tr><td colspan="3">(g) Hedge´s g ± error estándar. (p) p-valor. (Q) Q de Cochrane.
[1]El análisis se realizó con los 6 estudios que utilizaron la actividad beta como señal de respuesta, no se consideró el estudio que utilizó sensores cinéticos como señal de respuesta.</td></tr>
</table>
</td>
<td>Sin embargo, a pesar de estos prometedores resultados, como se mencionó anteriormente, los resultados asociados con la ECPa, pero no con la ECPc, es probable que estén influenciados por el sesgo de publicación.</td>
<td>Los estudios actuales están limitados por el uso de patrones de retroalimentación de la estimulación simples y tiempos de estimulación cortos y, dado que se analiza a los pocos días tras la implantación de los electrodos, puede que se haya ignorado el efecto de aturdimiento post-operación.
Los autores de la revisión declararon la ausencia de conflictos de intereses.</td>
</tr>
</table>

Autor, año País	Estudio	Resultados clave	Conclusiones de los autores	Calidad de la revisión (amstar 2) Fortalezas y limitaciones según los autores
	Comparación: valores de referencia y/o ECPc. **Variables de resultado:** • **Mejora de los síntomas.** Diferentes escalas (síntomas analizados sin los eventos de la medicación en el postoperativo). • **Eventos adversos:** incluyen los relacionados con la cirugía, el dispositivo y la estimulación.	Si el análisis incluye el estudio que utiliza los sensores cinéticos como control, se pierde la superioridad de la ECPa vs ECPc (g de Hedge 0.331; IC95 %: -0.006, 0.667). También se pierde la superioridad si se limita el análisis a los estudios que han realizado estrictamente la aleatorización y el doble ciego: g de Hedge 0.307; IC95 %: -0.079, 0.694). Se detectó un sesgo de publicación significativo respecto a la superioridad de la ECPa sobre la ECPc (p = 0.006, prueba de Egger).	Teniendo en cuenta la gran heterogeneidad entre los estudios y la falta de diseños de investigación uniformes, las comparaciones entre ECPa y ECPc deben verificarse en estudios comparativos grandes y bien diseñados.”	

Fuente: elaboración propia.

Tabla 6. Estudios primarios

Autor, año País	Estudio	Resultados clave	Conclusiones de los autores	Riesgo de sesgo (Robins) Fortalezas y limitaciones según los autores
He *et al.*, 2023 Reino Unido	**Diseño:** estudio experimental comparativo. **Objetivos:** evaluar el comportamiento motor en pacientes con EP bajo cuatro modos: ECPa-200, ECPa-400, ECPc y sin estimulación. **Periodo de realización:** septiembre de 2021 – agosto de 2022. **Tests:** 1. Señalización en un monitor con un bolígrafo. 2. Golpeteo con los dedos durante 20 seg.	**Población:** 13 pacientes (6 ♀ ; 7 ♂). Edad media = 62.5 (±1.58) años. La media de duración de la EP era de 10 ± 1.21 años y todos mostraron buena respuesta a la medicación dopaminérgica. La puntuación media del MDS-UPDRS-III para medicación *off* es de 37.04 ± 2.95 y para medicación *on* es de 12.42 ± 1.67. Todas las intervenciones del estudio se realizaron con los pacientes sin haber recibido medicación por lo menos en las 6 h anteriores. Estimulación realizada en el NST. Se eliminó un paciente del análisis final por discinesia inducida por la estimulación, incluso a amplitudes bajas (1.5 mA). Los datos finales correspondían a 12 pacientes (18 hemisferios).	"Demostramos que la ECPa activada por beta no comprometió el rendimiento motor de los movimientos de alcance con señales en términos de tiempo de reacción y velocidad de movimiento en comparación con la ECPc. La ECPa y la ECPc mejoraron significativamente el rendimiento motor en cantidades similares en comparación con la no ECP.	La escala Robins indica un bajo riesgo de sesgo para dos de los dominios (clasificación de las intervenciones y datos perdidos) mientras que se detecta un posible sesgo serio en cuanto a la medición de los resultados y un riesgo moderado en cuanto a los factores de confusión y la selección de los participantes y

<table>
<tr><th>Autor, año País</th><th>Estudio</th><th>Resultados clave</th><th>Conclusiones de los autores</th><th>Riesgo de sesgo (Robins) Fortalezas y limitaciones según los autores</th></tr>
<tr><td>He et al., 2023 Reino Unido</td><td>Dispositivos ECPa evaluados
Medtronic:
- No direccional 3389 (2 pacientes).
- SenSight™ direccional configuración 1-3-3-1 (6 pacientes).
Boston:
- Vercise™ direccional configuración 1-3-3-1 (2 pacientes).
- Cartesia X direccional configuración 3-3-3-3-3-1 (1 paciente).
- Cartesia HX direccional configuración 3-3-3-3-1-1-1-1 (1 paciente).</td><td>
<table>
<tr><th>Modo de estimulación</th><th>Tiempo de reacción</th><th></th><th>Velocidad media</th></tr>
<tr><td>ECPa 200ms vs ECPa 400ms</td><td colspan="2">–0.0225 ± 0.0181, p = 0.2155</td><td>Llegada: k = 0.0065 ± 0.0062, p = 0.2977
Retorno: k = 0.0025 ± 0.0053, p = 0.6330</td></tr>
<tr><td>ECPa vs ECPc</td><td colspan="2">NI</td><td>NI</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Test de golpeteo con los dedos</td><td>Temblor en reposo</td></tr>
<tr><td></td><td>Aceleración cuadrática media</td><td>Puntuación en videos a ciegas</td><td>Potencia</td></tr>
<tr><td>ECPa 200ms vs ECPa 400ms</td><td>k = 0.0189 ± 0.0310, p = 0.5416</td><td>k = 0.0047 ± 0.1265, p = 0.9703</td><td>k = –0.1683 ± 0.2336, p = 0.4714</td></tr>
<tr><td>ECPa vs ECPc</td><td>NS</td><td>NS</td><td>k = 0.7605 ± 0.2179, p = 0.0005</td></tr>
<tr><td colspan="4">(k±SE): valor estimado del coeficiente en el modelo GLME ± error estándar; (p) p-valor; (NS) No significativo, (NI) no indican datos.</td></tr>
</table>
</td><td>Además, demostramos que usar una ventana de suavizado más corta para estimar beta no hizo que la ECPa fuera más sensible. Acortó la duración de las ráfagas beta al aumentar el número de ráfagas beta menores de 200 ms, pero esto no aportó ningún beneficio adicional en el rendimiento motor. También demostramos que tanto la reducción beta del NST como el aumento de la potencia gamma durante el movimiento ayudaban a predecir la velocidad del movimiento,</td><td>el reporte selectivo de los resultados. Los experimentos se realizaron de 3-6 días después de la 1ª cirugía de implantación de los electrodos, cuando el efecto de aturdimiento postoperación aún era apreciable. Las configuraciones usadas pueden ser sub-óptimas y diferentes</td></tr>
</table>

Autor, año País	Estudio	Resultados clave	Conclusiones de los autores	Riesgo de sesgo (Robins) Fortalezas y limitaciones según los autores
He *et al.*, 2023 Reino Unido	Abbott - Infinity™ direccional configuración 1-3-3-1 (1 paciente). **Variables de resultado:** • Velocidad de los movimientos de señalización. • Tiempo de reacción en los movimientos de señalización. • Aceleración cuadrática media durante el golpeteo con los dedos. • Temblor en reposo durante el golpeteo con dedos. • Tiempo medio de estimulación para la ECPa y tasa de estimulación.	La media del tiempo de estimulación fue significativamente menor durante la ECPa que durante la ECPc.	sugiriendo que combinar beta, gamma y el estado de movimiento podría conferir un beneficio adicional a la ECPa. Además, la ECPa activada por beta no fue tan eficaz como la ECPc en suprimir el temblor en reposo parkinsoniano, sugiriendo que señales de retroalimentación adicionales pueden requerirse para pacientes con temblor dominante.”.	en comparación a la práctica clínica. Respecto a la comparación entre ECPa 200 ms y ECPa 400 ms, no se analizaron otros síntomas, por lo que se necesitan estudios adicionales con otras combinaciones.

Fuente: elaboración propia.