



Universidad Internacional de La Rioja
Facultad de Empresa y Comunicación

Máster Universitario en Farmacoeconomía

**Coste efectividad de la terapia de
estimulación cerebral profunda en
enfermedad de Parkinson: Revisión
sistemática**

Trabajo fin de estudio presentado por:	Lilia Eugenia Doria Castrillón
Tipo de trabajo:	Abierto
Individual/Grupal:	Individual
Director/a:	Sandra Gómez Fraga
Fecha:	Julio 13 de 2023

Resumen

La terapia de estimulación cerebral profunda (DBS) es una alternativa en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson para pacientes que presentan complicaciones asociadas al uso de medicamentos. A pesar de los elevados costes de la intervención, los beneficios del tratamiento en términos de calidad de vida pueden resultar en una estrategia coste-efectiva para los sistemas de salud en comparación con el tratamiento farmacológico exclusivo, teniendo en cuenta la elevada carga económica de la enfermedad.

Se llevo a cabo una revisión sistemática, a través de un análisis crítico de la literatura sobre la coste-efectividad de la terapia de estimulación cerebral profunda en pacientes con Enfermedad de Parkinson con complicaciones, comparado con el tratamiento farmacológico exclusivo. Se accedió a las bases de datos PubMed/Medline, Embase y CRD usando un rango de fecha de publicación entre 2012 y 2023, siguiendo el protocolo PRISMA.

Se registraron en las búsquedas un total de 136 artículos, de los cuales se seleccionaron 11 por su pertinencia y concordancia con los criterios de inclusión. Las utilidades de la terapia de estimulación cerebral profunda son superiores a las del tratamiento farmacológico exclusivo, con mejoras en AVAC entre 0,07 y 3,2. Los costes más relevantes de la terapia DBS son los asignados en el primer año de tratamiento en relación con la adquisición de los dispositivos, la cirugía y los seguimientos médicos; así como la necesidad de procedimiento de recambio de batería del generador de energía cada 3 a 5 años. La mejoría en la calidad de vida, la reducción en las dosis de medicamentos y en la tasa de eventos adversos como caídas compensan los costes del tratamiento. Horizontes temporales de 3 años o más presentan razones de coste-efectividad incremental que se ajustan a los umbrales de decisión establecidos en algunos países.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, Estimulación Cerebral Profunda, Coste-efectividad

Abstract

Deep brain stimulation therapy (DBS) is an option for Parkinson's disease when patients present complications associated with the use of medications. Despite the high costs of the intervention, the benefits in terms of quality of life may result in a cost-effective strategy for healthcare systems compared to best medical treatment, considering the economic burden of the disease.

A systematic review was performed, through a critical analysis of the literature on the cost-effectiveness of deep brain stimulation therapy in patients with Parkinson's disease with complications, compared with exclusive best medical treatment. The PubMed/Medline, Embase, and CRD databases were accessed using a publication date range between 2012 and 2023, in accordance with the PRISMA statement.

A total of 136 articles were registered in the searches, 11 of which were selected for their relevance and met inclusion criteria. The benefits of deep brain stimulation therapy are superior to those of best medical treatment alone, with improvements in QALYs between 0.07 and 3.2. The most relevant costs of deep brain stimulation therapy are those assigned in the first year of treatment in relation to the acquisition of devices, surgery, and medical follow-ups; as well as the need to replace the battery of the power generator every 3 to 5 years. The improvement in quality of life, the reduction in drug doses and the rate of adverse events such as falls offset the costs of treatment. Time horizons of 3 years or more present incremental cost-effectiveness ratios that fit the decision thresholds established in some countries.

Keywords: Parkinson disease, deep brain stimulation, cost effectiveness analysis

Índice de contenidos

1. Introducción	7
1.1. Justificación.....	7
1.2. Planteamiento del problema	8
1.3. Objetivo General.....	9
1.4. Objetivos Específicos	9
2. Marco Teórico	10
2.1. Enfermedad de Parkinson y patogénesis.....	10
2.2. Diagnóstico y seguimiento de la enfermedad	10
2.3. Complicaciones motoras.....	12
2.4. Tratamiento farmacológico oral	13
2.4.1. Dopamina	13
2.4.2. Agonistas de dopamina	13
2.4.3. Inhibidores de la monoamino oxidasa b (IMAO-B)	13
2.4.4. Inhibidores de las enzimas catecol-O-metil transferasa (ICOMT).....	14
2.4.5. Amantadina	14
2.4.6. Anticolinérgicos	14
2.5. Tratamiento farmacológico asistido con dispositivos	14
2.5.1. Infusión intrainestinal continua de gel de levodopa-carbidopa (CDLCl)	14
2.5.2. Infusión Subcutánea Continua de Apomorfina (CSAI).....	15
2.6. Terapia de Estimulación Cerebral Profunda	15
2.7. Tratamiento multidisciplinario	17
2.7.1. Ejercicio físico y rehabilitación	17
2.7.2. Neuropsicología.....	17

2.7.3.	Monitoreo de interacciones medicamentosas.....	18
3.	Metodología	18
3.1.	Diseño del estudio	18
3.2.	Población de estudio.....	18
3.3.	Criterios de inclusión y exclusión.....	18
3.4.	Estrategia de búsqueda	19
3.5.	Cribado y selección de estudios.....	19
3.6.	Evaluación de la calidad de los estudios.....	20
4.	Resultados	23
4.1.	Población y estados de salud	23
4.2.	Efectividad de la intervención	23
4.3.	Costes de los tratamientos	25
4.4.	Resultados de coste-efectividad / coste – utilidad.....	26
4.4.1.	Terapia de Estimulación Cerebral Profunda (DBS) comparada con Tratamiento Farmacológico Oral (MT).....	26
4.4.2.	Terapia de Estimulación Cerebral Profunda (DBS) comparada con medicamentos asistidos con dispositivos (CSAI y CDLCI)	29
4.5.	Análisis de sensibilidad	30
5.	Conclusiones.....	31
6.	Limitaciones y prospectiva	32
7.	Referencias bibliográficas.....	33
	Glosario.....	39
	Abreviaturas	40
	Anexo A. Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson UPDRS.....	41
	Anexo B Cuestionario de calidad de vida en enfermedad de Parkinson (PDQ-39).....	46

Índice de figuras

Figura 1. <i>Diagrama de flujo PRISMA de la búsqueda y selección de artículos</i> (Elaboración propia)	20
--	----

Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación por Estadios de Hoehn y Yahr	11
Tabla 2A. Aplicación del instrumento para la lectura crítica para el análisis de evaluaciones económicas de CASPe (preguntas 1 a 6).	21
Tabla 2B. Aplicación del instrumento para la lectura crítica para el análisis de evaluaciones económicas de CASPe (preguntas 7 a 11).	22
Tabla 3. Resultados de los estudios incluidos en la revisión sistemática	27

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Justificación

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después de la enfermedad de Alzheimer. Según cifras de la Fundación Parkinson, más de 10 millones de personas en el mundo viven con esta enfermedad, la cual tiene un evidente impacto negativo en la calidad de vida y la productividad de los pacientes (Parkinson's Foundation, 2023).

La severidad de los síntomas de la EP difiere ampliamente entre los pacientes. Como lo describen Zhao y colaboradores, la interferencia en su capacidad laboral, actividades del hogar y relaciones interpersonales, comprometen la calidad de vida, tanto de los pacientes, como de sus cuidadores (Zhao, y otros, 2021).

Así mismo, el alto riesgo de presentar caídas es un factor determinante en la calidad de vida, movilidad reducida y la esperanza de vida de los pacientes con EP. El 35% al 90% de los pacientes con EP presentan al menos una caída con un promedio de 60,5%, siendo recurrentes en el 39% de los pacientes (Fasano, Canning, Hausdorff, Lord, & Rochester, 2017).

La carga de síntomas de los pacientes con EP se asemeja a la de los pacientes con cáncer metastásico, requiriendo apoyo de sus cuidadores, cuyos sacrificios se suman al coste social de la EP. Según Macchi, las características del cuidador, así como su calidad de vida, estado psicológico, y el manejo del duelo anticipado asociado a la enfermedad, influyen en la carga de la EP (Macchi, y otros, 2019).

En estadios tempranos de la enfermedad, los tratamientos farmacológicos a base de dopamina han demostrado eficacia en el control de los síntomas motores con un coste relativamente bajo, acompañados de tratamientos multidisciplinarios que incluyen terapias de rehabilitación, psicoterapia y apoyo nutricional. A medida que la enfermedad progresa, el efecto de los medicamentos disminuye. Alrededor de los 5 años del inicio de la enfermedad el 50% de pacientes presentan complicaciones motoras derivadas del tratamiento, 80% a los 10 años (Schrag & Quinn, 2000).

Ante la aparición de fluctuaciones motores y reducción de la efectividad del tratamiento farmacológico oral, los pacientes se pueden beneficiar de tratamientos avanzados asistidos

con dispositivos, como la estimulación cerebral profunda (DBS), infusión intestinal continua de levodopa/carbidopa (CDLCl) o infusión subcutánea continua de apomorfina (CSAI) para el control de complicaciones como temblor resistente a los medicamentos y las discinesias, lo cual también implica un incremento importante en los costes del tratamiento.

La estimulación cerebral profunda (DBS) es un tratamiento invasivo indicado en el tratamiento de desórdenes del movimiento (enfermedad de Parkinson, distonías y temblor esencial), epilepsia y trastornos obsesivos compulsivos. Varios estudios clínicos han demostrado su eficacia y seguridad en la reducción de síntomas motores y mejora en la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, sin embargo, el entendimiento de los impactos económicos del procedimiento en comparación con otras alternativas terapéuticas disponibles es fundamental para considerar su indicación.

1.2. Planteamiento del problema

La Fundación Parkinson estima que el coste directo e indirecto combinado de la EP, incluido el tratamiento, los pagos de seguro social y la pérdida de ingresos, es casi de \$52 mil millones de dólares. El gasto promedio en medicamentos es de \$2,500 dólares al año, y la intervención quirúrgica del implante de estimulador cerebral profundo (DBS), puede llegar a costar \$100.000 dólares por persona (Parkinson's Foundation, 2023).

En Europa se estima que el coste total de un paciente con EP se encuentra entre €10.000 y €14.000 por año, de los cuales cerca de €6.000 corresponden a pérdida de productividad por una capacidad reducida para trabajar, jubilación anticipada y cuidados institucionales o los no remunerados proporcionados por los familiares de los pacientes. Estos costes se incrementan con la progresión de la enfermedad (Eggington, y otros, 2014). El estudio europeo realizado por Péchevis y colaboradores reportó que el aumento de un punto en la escala de gravedad de las discinesias (Ver parte IV de la escala UPDRS, Anexo A) da como resultado un incremento en los costes directos de tratamiento de ± 737 € por paciente en un periodo de 6 meses (Péchevis, y otros, 2005).

A medida que la población mundial envejece y la expectativa de vida se incrementa, se espera que la prevalencia de la EP aumente drásticamente, así como su carga social y económica, tanto en los pacientes, como en sus cuidadores. A pesar de los beneficios clínicos en el control de síntomas motores y no motores, evidenciados en pacientes con EP tratados con terapia de

estimulación cerebral profunda, los altos costes asociados a esta intervención quirúrgica pueden limitar el acceso de los pacientes candidatos al tratamiento.

Comprender la coste efectividad de la terapia de estimulación cerebral profunda en pacientes con enfermedad de Parkinson con complicaciones motoras en comparación con el tratamiento farmacológico solo, puede contribuir en la toma de decisiones de los financiadores sanitarios basada en evidencia.

1.3. Objetivo General

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión sistemática de la evidencia disponible sobre coste efectividad de la terapia de estimulación cerebral profunda en comparación el tratamiento farmacológico exclusivo en pacientes con enfermedad de Parkinson con complicaciones motoras.

Se realizará una investigación de artículos científicos publicados en diferentes bases de datos para establecer resultados y conclusiones que sean de utilidad para la toma de decisiones de los financiadores sanitarios y para la comunidad científica.

1.4. Objetivos Específicos

- Revisar la literatura disponible acerca de la evaluación económica de los tratamientos para enfermedad de Parkinson con complicaciones motoras, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión definidos.
- Realizar una evaluación crítica de la calidad y metodologías empleadas de la bibliografía encontrada.
- Sintetizar los resultados de los estudios de coste efectividad primarios integrando los hallazgos obtenidos para establecer conclusiones y contribuir a la toma de decisiones en salud.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Enfermedad de Parkinson y patogénesis

La enfermedad de Parkinson (EP) es la forma más común de parkinsonismo, un grupo de desórdenes del movimiento caracterizados por rigidez “en rueda dentada”, temblor en reposo, inestabilidad en la postura por pérdida del equilibrio, disartria y bradicinesia.

Es una enfermedad progresiva crónica de evolución lenta, que se manifiesta en la mayoría de los pacientes después de los 60 años, aunque puede presentarse antes de los 50 años y con menor frecuencia alrededor de los 20 años. Es más común en hombres que en mujeres. Según Balestrino, la prevalencia de la enfermedad en la población general en países industrializados se estima en 0,3%. En personas mayores de 60 años se estima una prevalencia del 1% y del 3% en mayores de 80 años. Las tasas de incidencia están entre 8-18/100.000 personas año. Hay un riesgo dos a tres veces mayor de padecer EP en familiares de primer grado con este antecedente. Las formas familiares de EP representan el 5 – 15% de los casos (Balestrino & Schapira , 2020).

La etiología de la enfermedad no es del todo conocida, los síntomas se explican por la predominante pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra del cerebro, la pars compacta¹ y la acumulación de α -sinucleína² que se encuentra en las inclusiones intracitoplasmáticas llamadas cuerpos de Lewy. Algunos factores genéticos y ambientales han sido relacionados con la neurodegeneración como la exposición a pesticidas o a metales pesados (Hurtado, Cárdenas, Cárdenas, & León, 2016).

2.2. Diagnóstico y seguimiento de la enfermedad

El diagnóstico de enfermedad de Parkinson es predominantemente clínico. Los pacientes suelen informar antecedentes que incluyen síntomas prodrómicos no motores tales como trastornos del sueño, hiposmia y/o estreñimiento, sumado a los síntomas motores típicos: temblor, rigidez y lentitud. Adicionalmente pueden experimentar alteraciones psicológicas o conductuales como deterioro cognitivo, depresión y/o ansiedad. Al examen físico se

¹ Pars compacta: porción de la sustancia negra situada en el mesencéfalo, formada por neuronas dopaminérgicas

² A-sinucleína: proteína neuronal que predomina en las terminaciones presinápticas neuronales

encuentra bradicinesia con temblor, rigidez, o ambos. Pruebas diagnósticas como la tomografía computarizada por emisión de fotón único del transportador de dopamina pueden ayudar a diferenciar la enfermedad de Parkinson del Temblor Esencial, así mismo, las imágenes de resonancia magnética pueden ayudar a diferenciar la enfermedad de Parkinson de otros parkinsonismos, como el parkinsonismo vascular (Armstrong & Okun, 2020).

La evaluación del progreso de la enfermedad es fundamental para determinar el nivel de discapacidad de los pacientes y definir la mejor alternativa terapéutica. Las escala de Hoehn y Yahr (H&Y) y la Escala Unificada de la Progresión de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) son los instrumentos más utilizadas para la evaluación cualitativa de la progresión clínica de los pacientes.

La escala Hoehn y Yahr (Tabla 1) es un sistema usado para clasificar y describir la progresión de los síntomas de la EP utilizando cinco estadios asignados de 1 a 5. La primera etapa corresponde al paciente que todavía es autónomo en sus actividades de la vida diaria y tiene síntomas unilaterales, mientras que en el estadio 5 el paciente es completamente dependiente en sus actividades de la vida diaria, permaneciendo en cama o silla de ruedas (Galeoto, y otros, 2022).

Tabla 1. *Clasificación por Estadios de Hoehn y Yahr*

Estadios Hoehn y Yahr para la severidad de la Enfermedad de Parkinson	
Estadio 0	No hay signos de enfermedad
Estadio 1	Síntomas parkinsonianos unilaterales
Estadio 2	Síntomas parkinsonianos bilaterales sin alteración del equilibrio
Estadio 3	Síntomas parkinsonianos leves bilaterales con recuperación en la prueba de retroimpulsión. Paciente físicamente independiente.
Estadio 4	Incapacidad grave. Es capaz de caminar o permanecer de pie sin ayuda
Estadio 5	Permanece en una silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda

Fuente: (Hoehn & Yahr, 1967)

En cada estadio de la enfermedad, se evalúa la progresión de los síntomas motores y no motores.

La escala unificada de la enfermedad de Parkinson (UPDRS), es un instrumento de evaluación que facilita el seguimiento longitudinal del progreso de la EP y la respuesta al tratamiento. La herramienta está compuesta por 4 dominios, con una calificación de 0 a 4 para cada uno de los ítems evaluados (Anexo A). La parte I evalúa los componentes mental, conductual y de ánimo según 4 ítems; con un rango de puntuación de 0 a 16. La parte II evalúa el nivel de

funcionalidad para las actividades de la vida diaria según 13 ítems; asignando una puntuación de 0 a 52. La parte III evalúa la progresión de los síntomas motores a partir de 14 ítems; con un rango de puntuación de 0 a 108. La parte IV evalúa las complicaciones motoras y algunos de los ítems solo se califican como ausentes o presentes. La sumatoria de puntuaciones de la parte I a III de la escala va de un rango de 0 a 176 puntos, donde 176 representa “incapacidad total” y 0 “ninguna incapacidad” (Rodríguez-Violante & Cervantes-Arriaga, 2014).

Para la evaluación de la calidad de vida de los pacientes con EP se ha utilizado la escala PDQ-39 compuesta por 8 dominios: movilidad, actividades de la vida diaria, bienestar emocional, estigma, apoyo social, cognición, comunicación y molestias corporales. Se aplican 5 opciones de respuesta para cada pregunta desde 0 = nunca hasta 4 = siempre o incapaz de hacerlo. La puntuación para cada dominio se calcula dividiendo la suma de las puntuaciones de los ítems por la máxima puntuación posible y se expresa de 0 a 100; un valor mayor indica una peor calidad de vida, en el anexo B se presenta el cuestionario completo versión en español (Martínez Martín, y otros, 1999).

2.3. Complicaciones motoras

Los pacientes que reciben tratamiento farmacológico suelen recibir un beneficio importante en el control de los síntomas motores durante 5 – 7 años, luego de ese tiempo, la respuesta clínica a la levodopa se complica por una reducción en la duración y la confiabilidad de la mejoría motora, apareciendo discinesias y periodos fluctuantes de eficacia (Hauser & Aradi, 2020).

Las complicaciones motoras derivadas del tratamiento incluyen:

- Fluctuaciones motoras (fenómenos *on/off*): que se caracterizan por pasar de un estado en que la medicación cumple su función, manteniendo controlado el temblor, rigidez y otros síntomas motores (periodo *on*), a otro en donde la medicación no hace efecto o se incrementa la intensidad de los síntomas (periodo *off*).
- *Off* matutino: los pacientes presentan repentinamente inmovilidad total a primera hora de la mañana, antes de la primera dosis de los medicamentos.
- Deterioro de fin de dosis (*wearing off*): disminución del efecto de los medicamentos entre dosis, apareciendo los síntomas antes de la siguiente dosis programada.

- Discinesias (movimientos involuntarios anormales): aparición de movimientos involuntarios mientras el paciente se encuentra en “periodo *on*”.
- Distonías de fin de dosis: aparición de contracciones involuntarias y sostenidas de algunos grupos musculares.

Además de las fluctuaciones en los síntomas motores, los pacientes también pueden experimentar fluctuaciones en los síntomas no motores, incluidos los síntomas sensoriales, neuropsiquiátricos y autonómicos (Hauser & Aradi, 2020).

2.4. Tratamiento farmacológico oral

2.4.1. Dopamina

El estándar de oro en el tratamiento es el reemplazo farmacológico de dopamina. La primera línea de tratamiento suele ser carbidopa-levodopa oral acompañada de modificaciones en el estilo de vida y la inclusión de ejercicio aeróbico. Los efectos secundarios más frecuentes del uso de carbidopa/levodopa son la hipotensión, náuseas y vómitos, depresión, insomnio, psicosis tóxica (delirios, alucinaciones, confusión), estreñimiento, hipo y edemas.

2.4.2. Agonistas de dopamina

Son medicamentos que estimulan los receptores dopaminérgicos y tienen actividad sobre otros sistemas neuroquímicos con beneficios sobre los síntomas no motores. La terapia combinada con agonistas de dopamina es utilizada como “puente” para estabilizar los periodos de fluctuación en el largo plazo. Los efectos secundarios de los agonistas de dopamina se relacionan con trastornos del control de impulsos como juego patológico, compras excesivas e hipersexualidad (Church, 2021).

2.4.3. Inhibidores de la monoamino oxidasa b (IMAO-B)

Son medicamentos que inactivan la enzima responsable de la inactivación de la dopamina. En combinación con carbidopa/levodopa incrementan la vida media de la dopamina y su disponibilidad en el sistema nervioso central. Pueden ser utilizados en todos los estadios de la enfermedad. Los pacientes los toleran bien, con mínimos efectos secundarios, pero pueden aumentar los efectos secundarios de la levodopa cuando se administran en combinación (Aradi, 2020).

2.4.4. Inhibidores de las enzimas catecol-O-metil transferasa (ICOMT)

Son medicamentos que impiden el procesamiento de la levodopa en 3-O-metildopa, incrementando la biodisponibilidad de dopamina. Siempre deben ser administrados en combinación con levodopa (Aradi, 2020).

2.4.5. Amantadina

Es un antagonista de canales iónicos NMDA en los ganglios basales, utilizada en pacientes con temblor prominente y discinesias inducidas por levodopa. Su efecto se produce al liberar dopamina y noradrenalina de sus lugares de almacenamiento e impidiendo su recaptación (Aradi, 2020).

2.4.6. Anticolinérgicos

Son medicamentos que inhiben el neurotransmisor acetilcolina, mejorando el temblor, con poco efecto sobre rigidez y bradicinesia. Dados sus efectos adversos: visión borrosa, estreñimiento, pérdida de memoria, sequedad de boca, ginecomastia, edema y desorientación, su uso se reserva para casos específicos y usualmente personas jóvenes en quienes predomine temblor o distonía (Aradi, 2020).

2.5. Tratamiento farmacológico asistido con dispositivos

2.5.1. Infusión intrainestinal continua de gel de levodopa-carbidopa (CDLCI)

La pérdida del almacenamiento presináptico de levodopa/carbidopa en las neuronas dopaminérgicas, sumado a las fluctuaciones de sus niveles plasmáticos por la vida media corta de la levodopa y su absorción errática por el vaciamiento gástrico, lleva a que los pacientes requieran un incremento en la frecuencia de las tomas de medicamentos (Antonini, y otros, 2021).

La infusión intrainestinal continua de levodopa-carbidopa es una alternativa terapéutica para aquellos pacientes que han desarrollado “deterioro de fin de dosis” y/o discinesias asociadas a los medicamentos. Esta terapia implica la colocación de un catéter a nivel yeyunal mediante gastrostomía endoscópica percutánea, a través de la cual, se administran los medicamentos que estarán almacenados en una bomba externa, de manera continua durante el día. De esta manera el medicamento no pasa por el estómago, y por lo tanto evita la influencia del vaciamiento gástrico en los niveles plasmáticos de levodopa, reduciendo la aparición de

fluctuaciones motoras. Los estudios clínicos con seguimiento a 5 años han demostrado reducción significativa en los periodos *off* entre 2 – 4 horas y un incremento en los periodos *on* sin discinesias y mejorando la calidad de vida (Antonini, y otros, 2017) (Olanow, y otros, 2014).

2.5.2. Infusión Subcutánea Continua de Apomorfina (CSAI)

La apomorfina es un medicamento derivado no narcótico de la morfina que estimula los receptores de dopamina, considerándose un agonista dopaminérgico potente con efectividad demostrada en la mejora de la rigidez y el temblor en pacientes con EP mediante administración subcutánea. El efecto adverso más frecuente es la aparición de nódulos cutáneos (Aradi, 2020).

El estudio TOLEDO reportó una reducción de los periodos *off* de 2,47 horas con la administración de CSAI en comparación con 0,58 en el grupo tratado con placebo (Katzenschlager, y otros, 2018). Se ha demostrado eficacia a largo plazo con reducción del tiempo *off* del 79,51%, reducción del 32,1% en la intensidad de las discinesias y reducción en la dosis diaria de levodopa 32,9% (García Ruíz, y otros, 2008).

Las limitaciones en el uso de terapias de infusión de medicamentos incluyen la no disponibilidad en todos los países, mayor coste en comparación con el uso de medicamentos orales y las complicaciones inherentes a la vía de administración como reacciones en la piel o del procedimiento de inserción intrayeyunal (Deuschl, y otros, 2022).

2.6. Terapia de Estimulación Cerebral Profunda

La estimulación cerebral profunda consiste en el uso de una corriente eléctrica continua de alta frecuencia aplicado a través de un electrodo que se coloca mediante cirugía estereotáxica sobre un área específica del cerebro que, según las características clínicas puede ser el núcleo subtalámico, el globo pálido interno o el tálamo. Dicha corriente eléctrica disocia las señales de entrada y de salida en el área estimulada e interrumpe el flujo anormal de información a través del circuito de ganglios corticobasales.

Se ha demostrado mediante ensayos clínicos que la terapia DBS es efectiva en la reducción de síntomas motores, complicaciones motoras, algunos síntomas no motores, reducción en la dosis de medicamentos antiparkinsonianos, discapacidad y mejora la calidad de vida de los

pacientes con EP. La aplicación de DBS en el núcleo subtalámico redujo las discinesias en un 23% en el primer año y 90% en el segundo año (Odekerken, y otros, 2013). Mientras que la DBS aplicada en globo pálido redujo las discinesias en un 39% a los 2 años y 76% a los 4 años (Follett, y otros, 2010).

La mejoría en las puntuaciones motoras de la escala UPDRS varía de un 17% a los 2 años a 61% al año (Vingerhoets, y otros, 2002). En cuanto a la reducción en las dosis diarias equivalentes de levodopa (LEDD) varían de 19,5% al 1 año a 79% en el 2do año en pacientes intervenidos en el núcleo subtalámico (Romito, y otros, 2009), y de 15,6 en el 1er año a 36% a los 3 años en aquellos con estimulación en el globo pálido (Odekerken, y otros, 2013).

El éxito de la terapia dependerá de la cuidadosa selección de pacientes candidatos a esta alternativa terapéutica. El consenso europeo para el tratamiento invasivo de la enfermedad de Parkinson (Deuschl, y otros, 2022) considera como candidatos aquellos pacientes con:

- 1) Fluctuaciones motoras con síntomas de inactividad sensibles a levodopa o discinesias inducidas por el tratamiento farmacológico.
- 2) Temblor que no cede satisfactoriamente con levodopa.
- 3) Reducción de los síntomas motores inducida con levodopa >33% de la Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (Anexo A)
- 4) Exclusión de demencia, comorbilidad psiquiátrica o somática relevante, o contraindicación para someterse a neurocirugías.

Antes de considerar el tratamiento con DBS, se requiere la evaluación neuropsicológica de los pacientes. Adicionalmente, se requieren imágenes de resonancia magnética estructural del cerebro para planificar con precisión una trayectoria segura de los electrodos DBS y descartar patologías cerebrales que incrementen el riesgo quirúrgico (Hartmann, Fliegen, Groiss, Wojtecki, & Schnitzler, 2019).

Los riesgos quirúrgicos ligados al implante de DBS incluyen hemorragia intracraneal < 2% de los casos, infección 0 – 15%, erosión del cable 1 – 2,5%, fractura del cable 0 – 15%, migración del cable 0 – 19% y muerte 0 – 4,4%. Los riesgos son fijos por implante colocado, duplicándose en las cirugía bilaterales (Hartmann, Fliegen, Groiss, Wojtecki, & Schnitzler, 2019).

Posterior a la neurocirugía de implante del estimulador cerebral profundo, los pacientes deben continuar con sus seguimientos rutinarios por parte de neurología y el equipo multidisciplinario, quien además de ajustar las dosis de medicamentos, ajusta los parámetros del DBS a los síntomas motores del paciente, e identifica el correcto funcionamiento del equipo.

La energía eléctrica utilizada por el estimulador cerebral profundo proviene de un generador de pulso implantable (IPG). Según la configuración de los parámetros de DBS, las baterías de duración fija deben cambiarse entre 3 y 5 años después de la implantación. Para el recambio se requiere una cirugía menor en comparación con la cirugía primaria, sin embargo, los riesgos de infección y problemas de cicatrización son similares (Qiu, y otros, 2021). El desarrollo de nuevos dispositivos para la estimulación cerebral profunda promete incrementar la duración de la batería y dispositivos recargables para reducir la exposición del paciente a procedimientos quirúrgicos adicionales y los riesgos asociados.

2.7. Tratamiento multidisciplinario

2.7.1. Ejercicio físico y rehabilitación

Los pacientes con enfermedad de Parkinson requieren manejo interdisciplinario por fisioterapeuta, terapeuta ocupacional y terapeuta del lenguaje para coadyuvar el manejo de las alteraciones motoras, mejorar las actividades de la vida diaria y reducir el riesgo de caídas. Se han desarrollado protocolos de rehabilitación específicos como el Tratamiento de la Voz de Lee Silverman (LSVT-LOUD®) que entrena a las personas con EP para usar su voz a un volumen normal mientras hablan en su entorno social y familiar, y su extensión a terapia física y ocupacional para el control de los movimientos motores grandes y pequeños (LSVT-BIG®) que han demostrado eficacia significativa principalmente en etapas tempranas o intermedias de la Enfermedad de Parkinson (Church, 2021).

2.7.2. Neuropsicología

Los síntomas neuropsiquiátricos asociados a la Enfermedad de Parkinson incluyen problemas emocionales y cognitivos que contribuyen a la discapacidad de los pacientes por depresión, ansiedad y apatía. Estos síntomas pueden aparecer de manera primaria antes de la aparición de síntomas motores y podrían estar relacionados con la reducción de dopamina. También se pueden presentar síntomas neuropsiquiátricos como adicción, hipomanía, hiperactividad

nocturna y *punding*³ como efecto secundario al uso de medicamentos para tratamiento de la enfermedad. En ambos casos el paciente requerirá intervención terapéutica farmacológica y neuropsicológica (Church, 2021).

2.7.3. Monitoreo de interacciones medicamentosas

Los efectos secundarios de los medicamentos pueden requerir intervenciones médicas adicionales para su control que requieren una estrecha vigilancia clínica para reducir interacciones medicamentosas. Por ejemplo, la lentitud en la deglución puede generar sialorrea y gran incomodidad a los pacientes, requiriendo medicamentos anticolinérgicos orales como atropina en gotas, toxina botulínica o glicopirrolato. De igual manera el estreñimiento es un síntoma gastrointestinal frecuente que además de cambios dietarios puede requerir la adición de medicamentos bloqueadores de dopamina (Church, 2021).

3. METODOLOGÍA

3.1. Diseño del estudio

Para responder a la pregunta ¿Es la estimulación cerebral profunda (DBS) un terapia coste-efectiva para los pacientes con enfermedad de Parkinson con complicaciones motores?, se llevará a cabo una revisión sistemática de los estudios de coste-efectividad disponibles.

3.2. Población de estudio

Pacientes con enfermedad de Parkinson con complicaciones motoras tratados con estimulación cerebral profunda (DBS) combinado con tratamiento farmacológico, en comparación con pacientes tratados únicamente con medicamentos.

3.3. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron estudios de coste-utilidad y coste-efectividad con resultados expresados en términos de razón de coste-efectividad incremental (ICER) y/o razón de coste-utilidad

³ *punding*: trastorno del comportamiento caracterizado por tareas complejas estereotipadas y fascinación por su realización, aunque no tengan un propósito determinado.

incremental (ICUR) por años de calidad de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados o evitados.

Se excluyeron estudios enfocados en subgrupos específicos de pacientes con enfermedad de Parkinson con patologías concomitantes o estudios donde los comparadores no correspondan a la intervención evaluada, estudios parciales y estudios secundarios.

3.4. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática en la literatura publicada entre 2012 y 2023 basada en la estrategia PICO: 1) Población: Enfermedad de Parkinson, 2) Intervención: Estimulación cerebral profunda, 3) Comparación: Tratamiento farmacológico 4) Resultados: Coste-efectividad o Coste-utilidad.

Bases de datos: MEDLINE, CRD y EMBASE

Palabras clave: Parkinson disease, deep brain stimulation, cost effectiveness analysis

Definición de palabras clave, en términos MESH: ("parkinson disease"[MeSH Terms] OR ("parkinson"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "parkinson disease"[All Fields]) AND ("deep brain stimulation"[MeSH Terms] OR ("deep"[All Fields] AND "brain"[All Fields] AND "stimulation"[All Fields]) OR "deep brain stimulation"[All Fields]) AND ("cost effectiveness analysis"[MeSH Terms] OR ("cost effectiveness"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost effectiveness analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]).

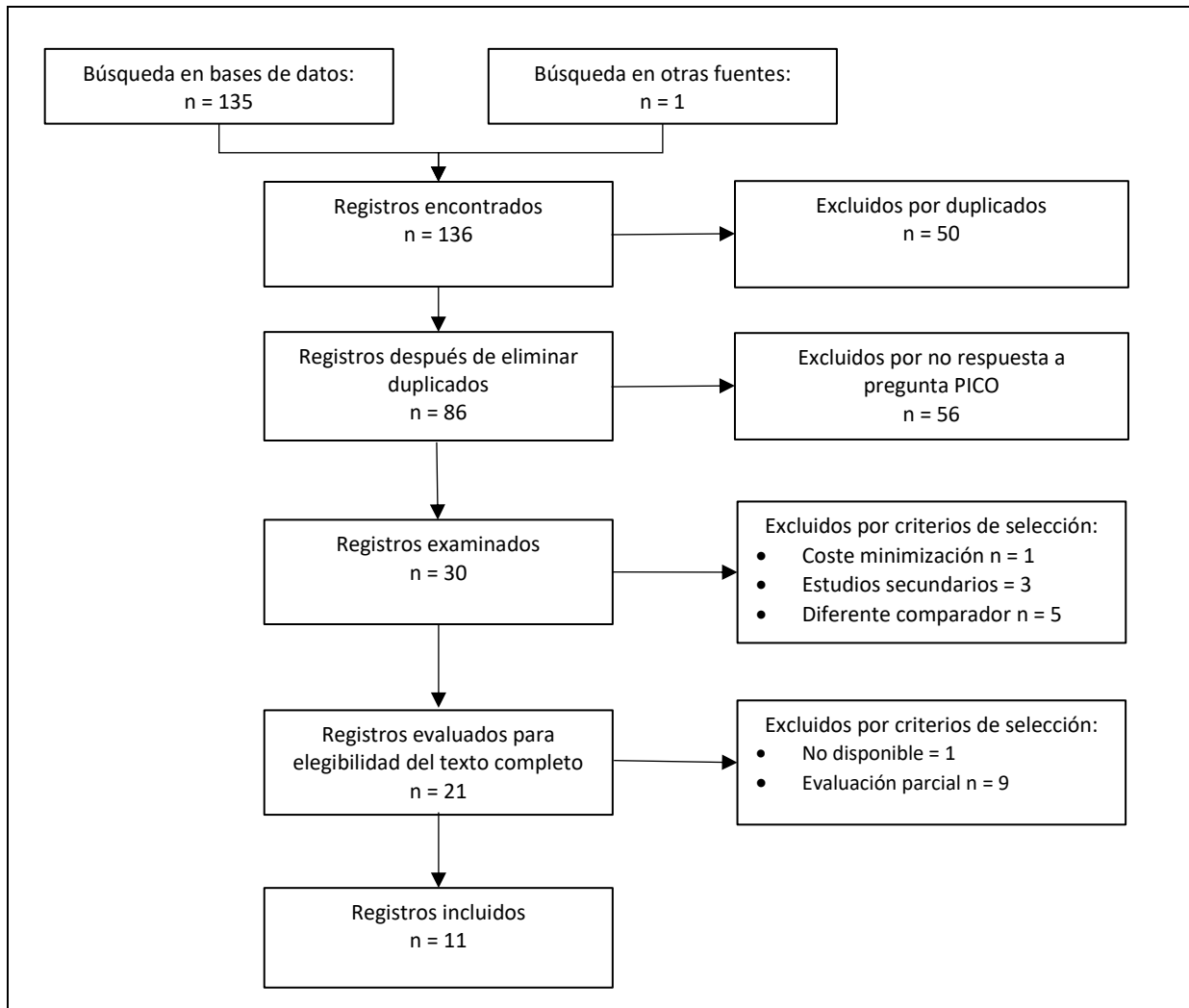
Se complementó la estrategia de búsqueda mediante la revisión manual de las referencias bibliográficas de los artículos incluidos y con artículos publicados en páginas de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias como National Institute for Health and Care Excellence (NICE), International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) e International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA).

3.5. Cribado y selección de estudios

La búsqueda sistemática arrojó 136 artículos (37 MEDLINE, 94 EMBASE, 4 CRD y 1 ISPOR) de los cuales 50 se encontraban duplicados. Luego de la selección primaria basada en títulos y resúmenes, 56 fueron excluidos por no responder la pregunta de investigación. De los 30

estudios examinados, 9 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de selección. De los 21 artículos restantes, 1 se excluyó por no ser posible de obtener el artículo completo y 9 por tratarse de evaluaciones parciales. Finalmente 11 fueron incluidos en la revisión sistemática. La figura 1 resume el proceso de búsqueda y selección de la revisión sistemática.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de la búsqueda y selección de artículos



Fuente: Elaboración propia

3.6. Evaluación de la calidad de los estudios

Para la selección de los estudios se aplicó el instrumento para la lectura crítica para el análisis de evaluaciones económicas, del programa de habilidades en lectura crítica español CASPe (Cabello, 2005), cuyo resumen se presenta en las tablas 2A y 2B.

La evaluación de la validez interna inició con la aplicación de las primeras dos preguntas, con base en lo cual se descartaron aquellos estudios que no respondían a los objetivos de la revisión.

Tabla 2A. Aplicación del instrumento para la lectura crítica para el análisis de evaluaciones económicas de CASPe (preguntas 1 a 6).

<i>Artículo</i>	<i>1. ¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?</i>	<i>2. ¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?</i>	<i>3. ¿Existen pruebas de la efectividad, de la intervención o del programa evaluado?</i>	<i>4. ¿Los efectos de la intervención se identifican, se miden y se valoran o consideran adecuadamente?</i>	<i>5. ¿Los costes en que se incurre por la intervención se identifican, se miden y se valoran adecuadamente?</i>	<i>6. ¿Se aplican tasas de descuento a los costes de la intervención? ¿y a los efectos?</i>
(Dams, y otros, 2013)	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>
(Eggington, y otros, 2014)	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>
(Kawamoto, Mouri, Taira, Iseki, & Masamune, 2016)	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>ND</i>
(Walter & Odin, 2015)	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>
(Dams, y otros, 2016)	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>
(Fundament, y otros, 2016)	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>
(Vivancos-Matellano, García-Ruiz, & García-Agua Soler, 2016)	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>
(Pietzsch, Garner, & Marks Jr, 2016)	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>
(McIntosh, y otros, 2016)	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>
(Fann, y otros, 2020)	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>
(Guo, y otros, 2023)	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>
<i>ND: No descrito</i>						

Fuente: Elaboración propia

Tabla 2B. Aplicación del instrumento para la lectura crítica para el análisis de evaluaciones económicas de CASPe (preguntas 7 a 11).

Artículo	7. ¿Cuáles son los resultados de la evaluación?	8. ¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?	9. ¿Sería el programa igualmente efectivo en tu medio?	10. ¿Serían los costes trasladables a tu medio?	11. ¿Vale la pena aplicarlos a tu medio?
(Dams, y otros, 2013)	Δ Costes, Δ AVAC, Δ UPDRS, ICER, ICUR	Si	Si	No	Si
(Eggington, y otros, 2014)	Δ Costes, Δ AVAC, ICER	Si	Si	No	Si
(Kawamoto, Mouri, Taira, Iseki, & Masamune, 2016)	Δ Costes, Δ AVAC, ICER	Si	Si	No	Si
(Walter & Odin, 2015)	Δ Costes, Δ AVAC, ICER, AVG	Si	Si	No	Si
(Dams, y otros, 2016)	Δ Costes, Δ AVAC, ICUR	Si	Si	No	Si
(Fundament, y otros, 2016)	Δ Costes, Δ AVAC, ICER	Si	Si	No	Si
(Vivancos-Matellano, García-Ruiz, & García-Agua Soler, 2016)	Δ Costes, Δ AVAC, AVG, ICER	No se	Si	No	Si
(Pietzsch, Garner, & Marks Jr, 2016)	Δ Costes, Δ AVAC, ICER	Si	Si	No	Si
(McIntosh, y otros, 2016)	Δ Costes, Δ AVAC, ICER	Si	Si	No	Si
(Fann, y otros, 2020)	Δ Costes, Δ AVAC, AVG, ICER, ICUR	Si	Si	No	Si
(Guo, y otros, 2023)	Δ Costes, Δ AVAC, ICER	Si	Si	No	Si

AVAC: años de vida ajustado por calidad, AVG: años de vida ganados, ICER: relación coste-efectividad incremental, ICUR: relación coste-utilidad incremental

Fuente: Elaboración propia

Una vez confirmado que la pregunta PICO, perspectiva del análisis económico y el horizonte temporal respondieran a los objetivos de esta revisión, se procedió a la evaluación del detalle de los artículos seleccionados mediante la aplicación de las preguntas 3 a 7 de la herramienta. Se complemento la información relacionada con la efectividad y los costes de las intervenciones revisando las fuentes primarias y suplementos de donde se obtuvieron los datos. Las preguntas 7 y 8 facilitaron la evaluación de los resultados. Se verificó la utilización de las unidades apropiadas (AVAC y costes de tratamiento) así como el análisis apropiado de beneficios incrementales (ICER, ICUR) y su correspondiente análisis de sensibilidad. La validez

externa o aplicabilidad de los estudios se valoró a partir de las preguntas 9 a 11, cuyo detalle será ampliado en las siguientes secciones.

4. RESULTADOS

4.1. Población y estados de salud

La población de pacientes de los 11 artículos seleccionados corresponde a enfermedad de Parkinson con complicaciones motoras derivadas del tratamiento farmacológico, incluyendo fluctuaciones y discinesias que cumplieran condiciones para recibir terapia con estimulación cerebral profunda. La edad de los pacientes oscila entre 50 y 75 años con un promedio de 60 años.

Los estudios modelaron la historia natural de la Enfermedad de Parkinson a lo largo de la vida del paciente utilizando modelos de Markov para proyectar las utilidades y los costos. Los pacientes se subdividieron según la escala Hoehn & Yarh (H&Y) para determinar la transición de los estados de salud, asignando diferentes porcentajes de tiempo para los periodos de fluctuaciones y discinesias (tiempo *off*) hasta progresar a la muerte. En la evaluación de Kawamoto (Kawamoto, Mouri, Taira, Iseki, & Masamune, 2016) se agruparon los estadios de la enfermedad en 3 categorías: temprano (H&Y III con síntomas no controlados), intermedio (H&Y IV con síntomas no controlados y tardío (H&Y V con síntomas no controlados). En la evaluación de McIntosh (McIntosh, y otros, 2016) se subdividieron los estadios de la enfermedad según el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad antes de recibir el tratamiento: < 5 años, 5 – 9 años, 10 – 14 años y ≥ 15 años.

En 9 estudios se comparan pacientes que recibieron terapia DBS frente a pacientes que continuaron con el tratamiento farmacológico sin DBS. Las evaluaciones de Walter (Walter & Odin, 2015) y Vivancos (Vivancos-Matellano, García-Ruiz, & García-Agua Soler, 2016) comparan pacientes que recibieron terapia DBS frente a pacientes que recibieron Infusión Subcutánea Continua de Apomorfina (CSAI).

4.2. Efectividad de la intervención

Los estudios clínicos sobre la efectividad del tratamiento con estimulación cerebral profunda (DBS) incluyeron:

A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease (Deuschl, y otros, 2006):

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico que reportó mejoría en la calidad de vida de los pacientes durante los primeros seis meses posteriores a la cirugía de estimulación cerebral profunda a partir de la aplicación del Cuestionario de la Calidad de Vida en Enfermedad de Parkinson PDQ-39 (50 de 78 pares, $p=0,02$) y la medición de la escala UPDRS-III (55 de 78, $p<0,001$), con mejoras medias de 9,5 y 19,6 puntos, respectivamente. Mejoras del 24 % al 38 % en las subescalas del PDQ-39 para movilidad, actividades de la vida diaria, bienestar emocional, estigma y malestar corporal. Mayor frecuencia de eventos adversos graves en el grupo tratado con DBS que en el grupo tratado con tratamiento médico solo (13 % vs 4 %, $p < 0,04$), incluyendo una hemorragia intracerebral fatal. Mayor frecuencia de eventos adversos generales en el grupo tratado solo con medicamentos (64 % frente a 50 %, $p = 0,08$).

Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial (Weaver, y otros, 2009):

El ensayo clínico controlado aleatorizado que reportó ganancia media de 4,6 horas al día sin problemas de discinesia en pacientes tratados con terapia DBS frente a 0 horas para los pacientes que recibieron solo tratamiento con medicamentos. La función motora mejoró ($> 0 = 5$ puntos UPDRS) en el 71% de pacientes del grupo tratado con DBS frente al grupo tratado solo con medicamentos 32%. Los pacientes tratados con DBS presentaron mejoras en 7 de 8 puntajes de PDQ-39 ($p < 0,001$). Hubo disminución en las pruebas neurocognitivas en algunas áreas del procesamiento de la información para los pacientes que recibieron DBS. Se produjo al menos 1 evento adverso grave en 49 pacientes con DBS y 15 en pacientes tratados solo con medicamento ($p < 0,001$), incluidos 39 eventos adversos relacionados con el procedimiento quirúrgico y 1 muerte secundaria a hemorragia cerebral.

Stimulation of the subthalamic nucleus at an earlier disease stage of Parkinson's disease: concept and standards of the EARLYSTIM-study (Deuschl, y otros, 2013):

Ensayo clínico que incluyó 251 pacientes con EP avanzada. La calidad de vida mejoró 7,8 puntos en pacientes tratados con DBS mientras que en el grupo de terapia farmacológica empeoró 0,2 puntos ($p=0,002$). DBS fue superior a la terapia farmacológica en cuanto a discapacidad motora ($p<0.001$), actividades de la vida diaria ($p<0.001$), complicaciones

motoras inducidas por levodopa ($P < 0,001$), y periodo *on* ($P = 0,01$). Hubo eventos adversos graves en el 54,8 % de los pacientes del grupo de DBS y en el 44,1 % de pacientes con terapia farmacológica. 17,7% de pacientes presentaron eventos adversos graves relacionados con la implantación del dispositivo.

Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial (Williams, y otros, 2010):

Ensayo clínico abierto, aleatorizado con la participación de 13 centros del Reino Unido incluyendo 366 pacientes. Posterior a 1 año, se demostró mejoría de 5 puntos en la puntuación PDQ-39 en pacientes tratados con DBS y de 0,3 puntos en el grupo de tratamiento farmacológico. La diferencia en el cambio medio en la puntuación PDQ-39 en el dominio de movilidad entre el grupo de cirugía y el mejor grupo de tratamiento médico fue de $-8,9$ (IC 95 %: $-13,8$ a $-4,0$; $p = 0,0004$), en el dominio actividades de la vida diaria $-12,4$ ($-17,3$ a $-7,5$; $p < 0,0001$), y en el dominio malestar corporal fue $-7,5$ ($-12,6$ a $-2,4$; $p = 0,004$). Se presentaron eventos adversos graves en 36 pacientes (19%) relacionados con la cirugía incluida una muerte relacionada con el procedimiento. 20 pacientes en el grupo de cirugía y 13 en el grupo de tratamiento farmacológico tuvieron eventos adversos graves relacionados con medicamentos.

4.3. Costes de los tratamientos

Las evaluaciones económicas revisadas se realizaron desde la perspectiva del pagador, incluyendo los costes sanitarios directos para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento en cada estadio de la enfermedad.

Los costes directos de la terapia DBS incluyeron los relacionados con adquisición del dispositivo, implante quirúrgico, eventos adversos asociados a la cirugía, seguimientos ambulatorios para ajuste del dispositivo, reemplazos de la batería y costes del tratamiento farmacológico. El recambio de la batería se aplicó entre 3 y 5 años; sus costes incluyeron el nuevo dispositivo y el procedimiento de reemplazo. Se ajustó el coste de los medicamentos utilizados posterior a la cirugía de acuerdo con las reducciones descritas en los ensayos clínicos.

Los costes directos aplicados al tratamiento farmacológico incluyeron los relacionados con la adquisición de los medicamentos de acuerdo con las guías de práctica clínica locales, el tratamiento para eventos adversos generales y las visitas de seguimiento médico para cada ciclo.

En los estudios que incluyeron los tratamientos farmacológicos asistidos con dispositivos (CSAI y CDLCI) se incluyeron los costes del medicamento, insumos desechables para la administración del medicamento y eventos adversos relacionados con el dispositivo. No se incluyeron costes relacionados con el tratamiento de efectos adversos asociados al tratamiento.

4.4. Resultados de coste-efectividad / coste – utilidad

En la tabla 3 se resumen los resultados de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática.

4.4.1. Terapia de Estimulación Cerebral Profunda (DBS) comparada con Tratamiento Farmacológico Oral (MT)

En todos los estudios los costes del tratamiento farmacológico son inferiores a los costes de la terapia con DBS; mientras que las utilidades de la terapia DBS son superiores a las del tratamiento farmacológico. La ubicación de la razón de coste-efectividad incremental según el umbral de coste-efectividad del país en que se realizó el estudio difería según el horizonte temporal. Mientras mayor era el horizonte temporal, más probabilidades tenía la terapia con DBS de encontrarse por debajo del umbral de coste-efectividad en comparación con el tratamiento farmacológico oral.

Según McIntosh, para un horizonte temporal de un año (McIntosh, y otros, 2016) la terapia con DBS tiene 0,019 AVAC ganados por encima de la terapia farmacológica oral (MT), mientras que la diferencia de costes es casi el doble, la razón de coste-efectividad incremental sería de £468,528 por AVAC ganado al utilizar la terapia DBS, muy por encima del umbral de coste-efectividad establecido en el Reino Unido.

Tabla 3. Resultados de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Artículo	País	Coste intervención	AVAC intervención	Coste comparador	AVAC comparador	Horizonte temporal	Tasa de descuento	ICER - ICUR	Umbral de decisión
(Dams, y otros, 2013)	Alemania	DBS € 133.200	11,62	MT € 126.180	10,58	Toda la vida	3%	€ 6.700	€ 26.000
(Eggington, y otros, 2014)	Reino Unido	DBS £ 68.970	2,21	MT £ 48.243	1,21	5 años	3,5%	£ 20.678	£ 30.000
(Kawamoto, Mouri, Taira, Iseki, & Masamune, 2016)	Japón	DBS H&Y III \$ 142.900	8,6	MT \$ 59.500	7,4	10 años	SD	\$ 70.200	\$ 30.500
		DBS H&Y IV \$ 144.600	6,7	MT \$ 59.500	3,5			\$ 25.600	
		DBS H&Y V \$ 145.400	3,5	MT \$ 59.000	0,4			\$ 27.200	
(Walter & Odin, 2015)	Reino Unido	CSAI £ 78.251	2,85	CDLCI £ 130.011	3,06	Toda la vida	3,5%	£ 6.440	£ 20.000
				DBS £ 87.730	2,75			£ 98.787	
				MT £ 76.793	2,62			£ 244.685	
(Dams, y otros, 2016)	Alemania	CSAI € 104.500	2,92	CDLCI € 175.004	3,18	Toda la vida	3%	€ 271,170	€ 20.000
				DBS € 105.737	2,85			€ 15.462	
				MT € 90.011,91	2,73			€ 76,253	
(Fundament, y otros, 2016)	Reino Unido	DBS £ 73.077	6,69	MT £ 46.278	5,35	15 años	3%	£ 19.887	£ 30.000
(Vivancos-Matellano, García-Ruiz, & García-Agua Soler, 2016)	España	CSAI € 110.348	2,885	DBS € 89.477	2,8	5 años	3,5%	-€ 20.871	€ 30.000
				CDLCI € 234.643	3,12			€ 124.295	
(Pietzsch, Garner, & Marks Jr, 2016)	Estados Unidos	DBS \$ 130.510	3,19	MT \$ 91.026	1,5	10 años	3%	\$ 23.404	\$ 50.000
(McIntosh, y otros, 2016)	Reino Unido	DBS £ 19.069	0,0286	MT £ 9.813	0,0088	1 año	3,5%	£ 468.528	£ 30.000
		DBS £ 52.858	2,55	MT £ 38.300	2,22	5 años		£ 45.180	
		DBS £ 113.075	4,66	MT £ 71.146	4,06	10 años		£ 70.537	
(Fann, y otros, 2020)	Taiwan	DBS \$ 64.031	1,739	MT \$ 19.135	1,22	3 años	3%	\$ 147.065	\$ 90.000
		DBS \$ 90.299	4,189	MT \$ 36.980	2,881	10 años		\$ 36.883	\$ 41.000
(Guo, y otros, 2023)	China	DBS \$ 56.505	1,8962	MT \$ 7.440	0,3885	15 años	SD	\$ 32.549	\$ 32.418

DBS: Estimulación Cerebral Profunda, MT: Tratamiento farmacológico oral, CDLCI: Infusión intrainestinal continua de gel de levodopa-carbidopa, CSAI: Infusión Subcutánea Continua de Apomorfina, H&Y: Escala Hoehn & Yarh, AVAC: Años de vida ajustados por calidad, ICER: Razón de coste-efectividad incremental, ICUR: Razón de coste-utilidad incremental

Fuente: Elaboración propia

Según Fann, para un horizonte temporal de 3 años (Fann, y otros, 2020), la razón de coste-efectividad incremental sería de \$147.065 por AVAC ganado al utilizar terapia DBS frente al tratamiento farmacológico oral, quedando por encima del umbral de coste-efectividad para Taiwan.

La evaluación realizada por Eggington en un horizonte temporal de 5 años (Eggington, y otros, 2014), reportó una razón de coste – efectividad incremental de £20,678 por AVAC ganado al utilizar la terapia DBS en comparación con el tratamiento farmacológico oral solo, siendo una estrategia coste-efectiva según el umbral definido en el Reino Unido. Al analizar la composición de los costes de la terapia de DBS, la reducción en los costes asociados al uso de medicamentos y en la tasa de caídas posterior a la cirugía, son los aspectos con mayor impacto en el modelo. En el análisis de sensibilidad, las variaciones en las utilidades tienen un impacto importante en la razón de coste – efectividad.

Por el contrario, para McIntosh en el mismo horizonte temporal de 5 años, el umbral de coste – efectividad incremental para la terapia DBS sería de £45,180 por AVAC ganado, quedando por encima del umbral de coste-efectividad del Reino Unido (McIntosh, y otros, 2016). Según el análisis de sensibilidad, para que la terapia DBS sea coste-efectiva en ese horizonte temporal requeriría que el tiempo de recambio de la batería se pudiera extender a 10 años y se lograra un incremento del 30% en los AVAC.

En la evaluación realizada por Kawamoto en un horizonte temporal de 10 años (Kawamoto, Mouri, Taira, Iseki, & Masamune, 2016), se midieron las utilidades y costes de la terapia DBS en diferentes etapas de la enfermedad de Parkinson. De acuerdo con el análisis, la razón de coste-efectividad de la terapia DBS en estadios intermedios y tardíos (\$25.600 y \$27.200 por AVAC ganado respectivamente) sería una estrategia coste-efectiva en comparación con el tratamiento farmacológico oral, según el umbral definido para Japón. No sería una estrategia coste – efectiva en estadios tempranos de la enfermedad.

De igual manera en la evaluación realizada por Pietzsch, en un horizonte temporal de 10 años, el coste por AVAC ganado para la terapia DBS sería de \$23,404 resultando coste – efectiva en comparación con el tratamiento farmacológico oral según el umbral aplicado en los Estados Unidos (Pietzsch, Garner, & Marks Jr, 2016).

Para Fann, la evaluación realizada en un horizonte temporal de 10 años, la razón de coste-efectividad fue de \$ 36.883 por AVAC ganado para la terapia DBS en comparación con el tratamiento farmacológico oral, siendo una estrategia coste-efectiva según el umbral establecido para Taiwan (Fann, y otros, 2020).

En contraste, la evaluación de McIntosh al extender el horizonte temporal a 10 años, la razón de coste-efectividad fue de £ 70.537 por AVAC ganado con la terapia DBS, quedando por encima del umbral de coste-efectividad del Reino Unido. Los costes asociados a un mayor número de procedimiento de recambio de batería no logran ser compensados por la reducción en el uso de medicamentos y la tasa de caídas posterior a la cirugía (McIntosh, y otros, 2016).

La evaluación de Guo para un horizonte temporal de 15 años (Guo, y otros, 2023), reporto una razón de coste efectividad incremental de \$ 32.549 por AVAC ganado por la terapia DBS en comparación con el tratamiento farmacológico oral, quedando 0,408% por encima del umbral de coste-efectividad establecido para China. Según el análisis de sensibilidad el coste del dispositivo es la variable que mayor afectación tiene en el ICER, mientras que los costes relacionados con las caídas y el costo del procedimiento quirúrgico tienen el menor impacto. Para ese mismo horizonte temporal, Fundament encontró una razón de coste-efectividad incremental de £19,887 para la terapia DBS frente al tratamiento farmacológico oral, quedando por debajo del umbral de coste – efectividad establecido para el Reino Unido (Fundament, y otros, 2016).

Cuando el horizonte temporal se extiende a toda la vida, Dams encontró una razón de coste-efectividad incremental de € 6.700 por AVAC ganado para la terapia DBS frente al tratamiento farmacológico oral. Según el análisis de sensibilidad el tiempo de recambio de la batería juega un rol determinante. En contraste con los hallazgos de Kawamoto, el estudio de Dams demostró coste-efectividad de la terapia DBS aplicada en pacientes con EP con complicaciones, en estadios tempranos (H&Y I – III) (Dams, y otros, 2016).

4.4.2. Terapia de Estimulación Cerebral Profunda (DBS) comparada con medicamentos asistidos con dispositivos (CSAI y CDLCI)

En los dos estudios evaluados, las utilidades son mayores en los tratamientos farmacológicos asistidos con dispositivos (CSAI y CDLCI) en comparación con la terapia DBS, siendo la CDLCI la alternativa menos coste-efectiva.

Según Vivancos, en un horizonte temporal de 5 años, la diferencia de AVAC ganados para Infusión Continua Subcutánea de Apomorfina (CSAI) en comparación con la terapia DBS es de 0,085 y en comparación con la Infusión Duodenal Continua de Levodopa/Carbidopa (CDLCI) la

diferencia de AVAC es de 0,235 en favor de CDLCI. Frente a los costes, la CSAI (€ 110,348) resultó ser una opción más costosa que la terapia DBS (€ 89,447), pero menos que CDLCI (€ 234,643). La razón de coste-efectividad incremental para la terapia DBS fue de €20,871 por AVAC ganado resultando en una estrategia coste-efectiva según el umbral establecido para España, en comparación con CSAI (Vivancos-Matellano, García-Ruiz, & García-Agua Soler, 2016).

Walter comparó la CSAI frente a la terapia DBS, CDLCI y el tratamiento farmacológico oral, desde la perspectiva de Reino Unido y de Alemania en un horizonte temporal de toda la vida (Walter & Odin, 2015). Desde la perspectiva del Reino Unido, la diferencia de AVAC ganados para CSAI en comparación con CDLCI es de 0,21 en favor de CDLCI. En comparación con la terapia DBS y el tratamiento farmacológico oral la diferencia de AVAC ganados es de 0,1 y 0,23 respectivamente. La CDLCI es la alternativa más costosa (€ 130,011), seguida de la terapia DBS (€ 87,730) y de CSAI (€ 78,251). La razón de coste-utilidad reporta a CSAI como una estrategia dominante frente a la terapia DBS.

Desde la perspectiva de Alemania, la diferencia de AVAC ganados para CSAI en comparación con CDLCI es de 0,26 en favor de CDLCI, para la terapia DBS es de 0,07 y para el tratamiento farmacológico oral es de 0,19. La CDLCI tiene un coste asociado de € 244,685 y la razón de coste-utilidad supera los umbrales establecidos. La razón de coste-efectividad para la terapia DBS es de € 17,672 por AVAC ganado en comparación con CSAI quedando por debajo del umbral establecido. Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico revelaron que para el Reino Unido la CSAI es coste-efectivo frente a MT en más del 87% de las simulaciones; en el 73% en comparación con la terapia DBS y en un 72% en comparación con CDLCI. Para Alemania, los sistemas CSAI son coste-efectivos en comparación con CDLCI en más del 72% de las simulaciones, en más del 50% respecto a la terapia DBS y en más del 12% frente al MT.

4.5. Análisis de sensibilidad

Todos los estudios excepto el de Vivancos describen el análisis de sensibilidad determinístico y las variaciones aplicadas, junto con el gráfico de tornado. Las variables que más influyeron en el resultado fueron el tiempo de recambio de la batería, el coste del tratamiento, las

utilidades de la terapia DBS y el coste de las intervenciones para el manejo de eventos adversos.

En los estudios de Kawamoto, Walter, Fundament y Fann se realizó análisis de sensibilidad de tipo probabilístico que mostró alta probabilidad de ser la terapia DBS una estrategia coste-efectiva. La incertidumbre se genera principalmente en la progresión de la enfermedad y en el impacto en la calidad de vida relacionada con la salud a largo plazo.

5. CONCLUSIONES

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa incluida en el grupo de trastornos del movimiento, que persiste durante un extenso periodo de tiempo y sus síntomas empeoran con el tiempo, representando una importante carga económica para los pacientes, para los sistemas de salud y para la sociedad.

El tratamiento farmacológico oral tiene una adecuada respuesta al inicio de la enfermedad, sin embargo, con el paso del tiempo la eficacia se reduce y aparecen las complicaciones motoras que incrementan los costes directos e indirectos de la enfermedad, incluyendo además del deterioro en la calidad de vida de los pacientes, la reducción de la productividad de los cuidadores.

De acuerdo con esta revisión, las alternativas de tratamiento farmacológico asistidos con dispositivos CSAI y CDLCI ofrecen ventajas frente al tratamiento farmacológico oral con incremento en los años de vida ajustados por calidad (AVAC), sin embargo, los costes del tratamiento son altos al incluir dispositivos desechables y recursos asistenciales para su administración. Los estudios incluidos en la revisión no incluyeron los costes relacionados con efectos secundarios y sus tratamientos derivados, aspectos que serían importantes para el análisis comparativo.

La terapia con DBS ofrece ventajas frente al tratamiento farmacológico oral, la efectividad medida en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC) y/o mejoría en la puntuación de la escala UPDRS es mayor, y la reducción en los costes a largo plazo en cuanto a uso de medicamentos y reducción en la frecuencia de eventos adversos como caídas, sin embargo, los costes iniciales son elevados, así como la necesidad de procedimientos adicionales cada 3 – 5 años para recambio de la batería del generador de energía.

Según los estudios revisados, la terapia DBS no sería una estrategia coste-efectiva en comparación con el tratamiento farmacológico durante los primeros 3 años posterior al procedimiento, pero al extender el horizonte temporal mayor o igual a 5 años la razón de coste-efectividad incremental estaría por debajo de los umbrales establecidos para varios países resultando en una estrategia coste-efectiva. Las innovaciones tecnológicas relacionadas con una mayor extensión de la duración de las baterías podrían mejorar los escenarios económicos.

6. LIMITACIONES Y PROSPECTIVA

Los estudios incluidos en la revisión ofrecen algunas limitaciones metodológicas, la descripción incompleta de las técnicas de implante de DBS (uni o bilateral) que podrían modificar el tiempo de duración de la batería, así como las fuentes de financiación de los estudios podrían introducir sesgos en la información. La mayoría de los estudios se realizaron en países desarrollados con diferencias importantes en sus sistemas de salud, lo cual limita la comparabilidad de los resultados.

Los valores utilizados en los estudios incluidos en la revisión corresponden a manuales tarifarios de cada país, si bien el listado de costes incluidos corresponde a los recursos sanitarios requeridos para cada tratamiento según las guías de práctica clínica para la atención de pacientes con enfermedad de Parkinson, para adoptar los resultados al contexto de Latinoamérica se deben considerar aspectos específicos como los factores epidemiológicos y demográficos de la enfermedad, las coberturas de los sistemas de financiación, la experiencia de los centros asistenciales que realizan los procedimientos y las barreras geográficas para acceder a los mismos.

Las evaluaciones económicas incluidas en la revisión se basan en costes directos sanitarios de las alternativas terapéuticas disponibles para el manejo de la enfermedad de Parkinson. Al tratarse de una enfermedad crónica, resultaría conveniente considerar en la evaluación la inclusión de costes sanitarios indirectos asumidos por el paciente y los cuidadores, así como los costes no sanitarios como la pérdida de productividad.

La no inclusión de los costes relacionados con el tratamiento de efectos adversos asociados a las terapias farmacológicas asistidas con dispositivos representa limitaciones en el análisis

comparativo de las intervenciones. Para futuras evaluaciones, resultaría interesante su inclusión, así como los costes medio – ambientales.

Esta revisión sistemática realizado constituye una base importante para desarrollar nuevos estudios en contextos locales y basados en evidencia de la práctica real. Sería interesante la evaluación económica desde una perspectiva social, así como la comparación de costes y resultados en salud de centros especializados en el tratamiento de enfermedad de Parkinson con abordaje multidisciplinario integral, frente a la atención fragmentada usual que ofrecen los sistemas sanitarios de los países en vías de desarrollo.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Antonini, A., Odin, P., Pahwa, R., Aldred, J., Alobaidi, A., Jalundhwala, Y., . . . Chaudhuri, K. R. (2021). The Long-Term Impact of Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel on 'Off'-time in Patients with Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Advances in therapy*, 38(6), 2854–2890. doi:10.1007/s12325-021-01747-1
- Antonini, A., Poewe, W., Chaudhuri, K. R., Jech, R., Pickut, B., Pirtosek, Z., . . . Odin, P. (2017). Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism & related disorders*, 45, 13–20. doi:https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.09.018
- Aradi, S. D. (2020). Medical Management and Prevention of Motor Complications in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 17(4), 1339–1365.
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*, 323(6), 548–560. doi:10.1001/jama.2019.22360
- Balestrino, R., & Schapira, A. H. (2020). Parkinson disease. *European journal of neurology*, 27(1), 27–42. doi:10.1111/ene.14108
- Cabello, J. B. (2005). Plantilla para ayudarte a entender una Evaluación Económica. *Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica*. Alicante: CASPe.
- Church, F. C. (2021). Treatment Options for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Biomolecules*, 11(4), 612. doi:10.3390/biom11040612

- Dams, J., Balzer-Geldsetzer, M., Siebert, U., Deuschl, G., Schuepbach, M., Krack, P., . . . Dodel, R. (2016). Cost-effectiveness of neurostimulation in Parkinson's disease with early motor complications. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 31(8), 1183–1191.
- Dams, J., Siebert, U., Bornschein, B., Volkmann, J., Deuschl, G., Oertel, W. H., . . . Reese, J.-P. (2013). Cost-effectiveness of deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 28(6), 763–771. doi:10.1002/mds.25407
- Deuschl, G., Antonini, A., Costa, J., Smilowska, K., Berg, D., Corvol, J.-C., . . . Taba, P. (2022). European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European Section Guideline on the Treatment of Parkinson's Disease: I. Invasive Therapies. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 37(7), 1360–1374.
- Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., Volkmann, J., Schäfer, H., Bötzel, K., . . . Manja, K. (2006). A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*, 355(9), 896–908.
- Deuschl, G., Schüpbach, M., Knudsen, K., Pinski, M. O., Cornu, P., Rau, J., . . . Schade-Brittinger, C. (2013). Stimulation of the subthalamic nucleus at an earlier disease stage of Parkinson's disease: concept and standards of the EARLYSTIM-study. *Parkinsonism & related disorders*, 19(1), 56–61.
- Eggington, S., Valldeoriola, F., Chaudhuri, R. K., Ashkan, K., Annoni, E., & Deuschl, G. (2014). The cost-effectiveness of deep brain stimulation in combination with best medical therapy, versus best medical therapy alone, in advanced Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 261(1), 106–116. doi:10.1007/s00415-013-7148-z
- Fahn, S., Marsden, C. D., Calne, D. B., & Goldstein, M. (1987). UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE. *Recent Developments in Parkinson's Disease*, 15 3-163, 293-304.
- Fann, J. C.-Y., Chang, K.-C., Yen, A. M.-F., Chen, S. L.-S., Chiu, S. Y.-H., Chen, H.-H., & Liou, H.-H. (2020). Cost-Effectiveness Analysis of Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease in Taiwan. *World neurosurgery*, 138, e459–e468.

- Fasano, A., Canning, C. G., Hausdorff, J. M., Lord, S., & Rochester, L. (2017). Falls in Parkinson's disease: A complex and evolving picture. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 32(11), 1524–1536. doi:10.1002/mds.27195
- Follett, K. A., Weaver, F. M., Stern, M., Hur, K., Harris, C. L., Luo, P., . . . Pahwa, R. (2010). Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 362:2077-91. doi:10.1056/NEJMoa0907083
- Fundament, T., Eldridge, P. R., Green, A. L., Whone, A. L., Taylor, R. S., Williams, A. C., & Schuepbach, W. M. (2016). Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications: A UK Cost-Effectiveness Analysis. *PloS one*, 11(7), e0159340.
- Galeoto, G., Berardi, A., Colalelli, F., Pelosin, E., Mezzarobba, S., Avanzino, L., . . . Fabbrini, G. (2022). Correlation between Quality of Life and severity of Parkinson's Disease by assessing an optimal cut-off point on the Parkinson's Disease questionnaire (PDQ-39) as related to the Hoehn & Yahr (H&Y) scale. *La Clinica terapeutica*, 173(3), 243–248. doi:10.7417/CT.2022.2427
- García Ruíz, P. J., Ignacio, A. S., Pensado, B. A., Castro García, A., Alonso Frech, F., Álvarez López, M., . . . Espino Ibañez, A. (2008). Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations:a multicenter study. *Movement Disorders*, 23(8):1130-6. doi:10.1002/mds.22063
- Guo, X., Feng, C., Pu, J., Jiang, H., Zhu, Z., Zheng, Z., . . . Wu, H. (2023). Deep Brain Stimulation for Advanced Parkinson Disease in Developing Countries: A Cost-Effectiveness Study From China. *Neurosurgery*, 92(4), 812–819.
- Hartmann, C. J., Fliegen, S., Groiss, S. J., Wojtecki, L., & Schnitzler, A. (2019). An update on best practice of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 12. doi:10.1177/1756286419838096
- Hauser, R. A., & Aradi, S. D. (2020). Medical Management and Prevention of Motor Complications in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics*, 17(4), 1339–1365.
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17(5), 427–442.

- Hurtado, F., Cárdenas, M. A., Cárdenas, F., & León, L. A. (2016). La Enfermedad de Parkinson: Etiología, Tratamientos y Factores Preventivos. *Universitas Psychologica*, 15(5).
- Katzenschlager, R., Poewe, W., Rascon, O., Trenkwalder, C., Deuschl, G., & Chaudhuri, K. R. (2018). Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurology*, 17(9):749-59. doi:10.1016/S1474-4422(18)30239-4
- Kawamoto, Y., Mouri, M., Taira, T., Iseki, H., & Masamune, K. (2016). Cost-Effectiveness Analysis of Deep Brain Stimulation in Patients with Parkinson's Disease in Japan. *World neurosurgery*, 89, 628–635.e1.
- Macchi, Z. A., Koljack, C. E., Miyasaki, J. M., Galifianakis, N., Prizer, L. P., Sillau, S. H., & Kluger, B. M. (2019). Patient and caregiver characteristics associated with caregiver burden in Parkinson's disease: a palliative care approach. *Annals of palliative medicine*, 9(Suppl 1), S24–S33. doi:10.21037/apm.2019.10.01
- Martínez Martín, P., Frades, B., Jiménez Jiménez, F. J., Pondal, M., López Lozano, J. J., Vela, L., . . . Vázquez, A. (1999). The PDQ-39 Spanish version: reliability and correlation with the short-form health survey (SF-36). *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 14(4), 159–163.
- McIntosh, E., Gray, A., Daniels, J., Gill, S., Ives, N., Jenkinson, C., . . . Williams, A. (2016). Cost-utility analysis of deep brain stimulation surgery plus best medical therapy versus best medical therapy in patients with Parkinson's: Economic evaluation alongside the PD SURG trial. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 31(8), 1173–1182.
- Odekerken, V. J., van Laar, T., Staal, M. J., Mosch, A., Hoffmann, C. F., Nijssen, P. C., . . . Schmand, B. A. (2013). Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): A randomised controlled trial. *Lancet Neurology*, 12:37-44. doi:10.1016/s1474-4422(12)70264-8
- Olanow, C. W., Kieburtz, K., Odin, P., Espay, A. J., Standaert, D. G., Fernandez, H. H., . . . Antonini, A. (2014). Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *The Lancet. Neurology*, 13(2), 141–149.

- Parkinson's Foundation*. (March de 2023). Recuperado el 14 de March de 2003, de www.parkinson.org: <https://www.parkinson.org/understanding-parkinsons/statistics>
- Péchevis, M., Clarke, C. E., Vieregge, P., Khoshnood, B., Deschaseaux-Voinet, C., Berdeaux, G., & Ziegler, M. (2005). Effects of dyskinesias in Parkinson's disease on quality of life and health-related costs: a prospective European study. *European journal of neurology*, 12(12), 956–963.
- Pietzsch, J. B., Garner, A. M., & Marks Jr, W. J. (2016). Cost-Effectiveness of Deep Brain Stimulation for Advanced Parkinson's Disease in the United States. *Neuromodulation. Journal of the International Neuromodulation Society*, 19(7), 689–697.
- Qiu, X., Peng, T., Lin, Z., Zhu, K., Wang, Y., Sun, B., . . . Li, D. (2021). Fixed-Life or Rechargeable Battery for Deep Brain Stimulation: Preference and Satisfaction in Chinese Patients With Parkinson's Disease. *Frontiers in neurology*, 12, 668322. doi:10.3389/fneur.2021.668322
- Rodríguez-Violante, M., & Cervantes-Arriaga, A. (2014). La escala unificada de la enfermedad de Parkinson. *Archivos de Neurociencias*, Vol. 19, No. 3: 157-163.
- Romito, L. M., Contarino, M. F., Vanacore, N., Bentivoglio, A. R., Scerrati, M., & Albanese, A. (2009). Replacement of dopaminergic medication with subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: Long-term observation. *Movement disorders*, 24:557-63. doi:10.1002/mds.22390
- Schrag, A., & Quinn, N. (2000). Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease A community-based study. *Oxford Journal of Medicine Brain*, 123:2297-305. doi:10.1093/brain/123.11.2297
- Vingerhoets, F. J., Villemure, J.-G., Temperli, P., Pollo, C., Pralong, E., & Ghika, J. (2002). Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: Two-year follow-up. *Neurology*, 58:396-401. doi:10.1212/wnl.58.3.396
- Vivancos-Matellano, F., García-Ruiz, A. J., & García-Agua Soler, N. (2016). Estudio farmacoeconomico del tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada. *Revista de neurologia*, 63(12), 529–536.

- Walter, E., & Odin, P. (2015). Cost-effectiveness of continuous subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease in the UK and Germany. *Journal of medical economics*, 18(2), 155–165.
- Weaver, F. M., Follett, K., Stern, M., Hur, K., Harris, C., Marks, W. J., . . . Ali, S. (2009). Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 301(1), 63–73.
- Williams, A., Gill, S., Varma, T., Jenkinson, C., Quinn, N., Mitchell, R., . . . Smita, G. (2010). Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol*, 9(6): 581–591.
- Zhao, N., Yang, Y., Zhang, L., Zhang, Q., Balbuena, L., Ungvari, G. S., . . . Xiang, Y.-T. (2021). Quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *CNS neuroscience & therapeutics*, 27(3), 270–279. doi:10.1111/cns.13549

Glosario

α - sinucleína	Proteína neuronal que predomina en las terminaciones presinápticas neuronales
Bradicinesia	Lentitud en los movimientos voluntarios
Discinesia	Movimientos repetitivos involuntarios anormales
Hiposmia	Reducción en la capacidad de detectar olores
LVST – LOUD®	Lee Silverman Voice Treatment – Programa de rehabilitación de la voz diseñado para Lee Silverman, una mujer con la enfermedad de Parkinson. El objetivo del programa es aumentar el volumen de la voz a un volumen normal para que el paciente pueda mejorar la comunicación con los demás. Los ejercicios del programa apuntan al volumen, pero también mejoran el tono, el apoyo respiratorio y la disartria.
LVST – BIG®	Programa de rehabilitación física y ocupacional personalizado e intensivo, diseñado para reentrenar a los pacientes con enfermedad de Parkinson para que realicen mejor los movimientos motores grandes y pequeños requeridos para sus actividades diarias.
Pars compacta	Porción de la sustancia negra situada en el mesencéfalo, formada por neuronas dopaminérgicas
<i>Punding</i>	Trastorno del comportamiento caracterizado por tareas complejas estereotipadas y fascinación por su realización, aunque no tengan un propósito determinado
Sialorrea	Excesiva producción de saliva en la boca
Síntomas prodrómicos	Señales o malestares que se presentan antes del desarrollo de una enfermedad

Abreviaturas

CDLCI	Infusión Duodenal Continua de Levodopa/Carbidopa
CSAI	Infusión Continua Subcutánea de Apomorfina
DBS	Estimulación Cerebral Profunda
EP	Enfermedad de Parkinson
GRD	Grupos relacionados por el diagnóstico
H&Y	Hoehn y Yahr
NMDA	N- metil-D-aspartato
TM	Tratamiento Médico

Anexo A. Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson UPDRS

		I. Estado Mental. Comportamiento y estado de ánimo				
		0	1	2	3	4
1.	Alteración del intelecto	Nula	Leve, falta de memoria evidente con recuerdo parcial de los acontecimientos, sin otras dificultades	Pérdida moderada de memoria, con desorientación y dificultad moderada para la resolución de problemas más complejos. Alteración funcional discreta, pero evidente en el hogar, con necesidad de recordarle ocasionalmente las cosas.	Pérdida grave de memoria con desorientación temporal y, con frecuencia, espacial. La capacidad de resolver problemas está muy alterada	Pérdida grave de memoria, conservando solamente la orientación personal. Incapacidad para elaborar juicios o resolver problemas. Requiere mucha ayuda para mantener el cuidado personal. No puede quedar solo.
2.	Trastornos del pensamiento (Por demencia o intoxicación por fármacos)	No hay	Ensueños vividos	Alucinaciones "benignas", conservando la capacidad de discernir	Alucinaciones o delirios de ocasionales a frecuentes. Sin capacidad de discernir. Pueden interferir con las actividades diarias.	Alucinaciones o delirios persistentes o psicosis florida. Incapaz de cuidar de sí mismo
3.	Depresión	No hay	Períodos de tristeza o sentimientos de culpa mayores de lo normal, aunque nunca mantenidos durante días o semanas	Depresión mantenida (1 semana o más)	Depresión mantenida con síntomas vegetativos (insomnio, anorexia, pérdida de peso, pérdida de interés).	Alucinaciones o delirios persistentes o psicosis florida. Incapaz de cuidar de sí mismo
4.	Motivación - iniciativa	Normal	Menos puntaje de lo habitual, más pasivo	Pérdida de iniciativa o desinterés en cuanto a actividades opcionales (no rutinarias)	Pérdida de iniciativa o desinterés en las actividades de cada día (rutinarias)	Aislado, apartado, pérdida total de la motivación
Puntuación total de la subescala I: ____ / 16						
		II. Actividades de la vida diaria				
5.	Lenguaje	Normal	Discretamente alterado. No hay dificultad para entender	Moderadamente alterado. A veces hay que pedirle que repita algo.	Muy alterado. Hay que pedirle con frecuencia que repita.	Ininteligible la mayor parte del tiempo
6.	Salivación	Normal	Exceso de saliva en la boca, discreto pero evidente; puede haber babeo durante la noche	Moderado exceso de saliva; puede haber mínimo babeo.	Marcado exceso de saliva con cierto grado de babeo.	Marcado babeo; requiere constantemente gasa o pañuelo.

7.	Deglución	Normal	Rara vez se atraganta	Se atraganta ocasionalmente	Requiere dieta blanda	Requiere alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía
8.	Escritura	Normal	Discretamente lenta o pequeña	Moderadamente lenta o pequeña; todas las palabras son legibles	Muy alterada; no son legibles todas las palabras	La mayoría de las palabras son ilegibles
9.	Cortar alimentos y manejar cubiertos	Normal	Algo lento y torpe, pero no necesita ayuda	Puede cortar la mayoría de los alimentos, aunque con torpeza y lentitud, necesita cierta ayuda.	Le tienen que cortar los alimentos, pero aún puede alimentarse con lentitud.	Necesita ser alimentado.
10.	Vestido	Normal	Algo lento, pero no requiere ayuda.	Requiere ayuda en ocasiones para abotonarse, introducir los brazos por las mangas.	Requiere bastante ayuda, puede hacer algunas cosas solo	Incapacitado
11.	Higiene	Normal	Algo lento, pero no necesita ayuda.	Necesita ayuda para ducharse o bañarse, o es muy lento en las actividades higiénicas.	Requieren ayuda para lavarse, cepillarse los dientes, peinarse, ir al retrete.	Sonda de Foley u otras ayudas mecánicas.
12.	Dar vueltas en la cama y ajustar la ropa de cama	Normal	Algo lento y torpe, pero no precisa ayuda	Puede voltearse solo o ajustar las sábanas, pero con gran dificultad	Puede iniciar la acción, pero no puede volverse o ajustar las sábanas solo.	Incapacitado
13.	Caídas (No relacionadas con el fenómeno de congelación)	Ninguna	Rara vez	Se cae ocasionalmente (menos de una vez al día)	Se cae un promedio de una vez al día	Se cae más de una vez al día
14.	“Congelación” al caminar	No hay	Rara vez aparece “congelación” al caminar, puede haber titubeo al inicio.	“Congelación” ocasional al caminar.	“Congelación” frecuente. A veces se cae por causa de este fenómeno.	Caídas frecuentes por “congelación”.
15.	Caminar	Normal	Leve dificultad. Puede no balancear los brazos o puede tender a arrastrar las piernas.	Dificultad moderada, pero requiere poca o ninguna ayuda.	Trastorno grave de la marcha que requiere ayuda.	No puede caminar, incluso con ayuda.
16.	Temblor	Ausente	Discreto, infrecuentemente presente. No resulta molesto para el paciente.	Moderado, molesto para el paciente.	Intenso, interfiere con muchas actividades	Marcado, interfiere con la mayoría de las actividades.
17.	Síntomas sensoriales relacionados con el parkinsonismo	Normal	Ocasionalmente tiene entumecimiento, hormigueo o dolorimiento discreto.	Con frecuencia tiene entumecimiento, hormigueo o dolorimiento discreto, no resulta penoso.	Frecuentes sensaciones dolorosas.	Dolor extremo.

		Puntuación total de la subescala II: ____ / 52			
		III. Exploración de aspectos motores			
18. Lenguaje	Normal	Pérdida discreta de expresión	Monótono, farfullado, pero comprensible, moderadamente alterado	Muy alterado, difícil de comprender	Ininteligible
19. Expresión facial	Normal	Mínima hipomimia, podría ser una cara inexpresiva ("cara de póker") normal.	Disminución discreta, pero claramente anormal, de la expresión facial.	Hipomimia moderada, labios separados la mayor parte del tiempo.	Cara de "máscara" o expresión fija con pérdida acusada o completa de la expresión facial, labios separados más de 6mm.
20. Temblor de reposo en miembros superiores	Ausente	Discreto e infrecuentemente presente.	Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente.	De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo	De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo
21. Temblor en miembros inferiores	Ausente	Discreto e infrecuentemente presente	Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente	De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo	De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo
22. Temblor de acción o postural de las manos	Ausente	Leve, presente con la acción.	De amplitud moderada, presente con la acción	De amplitud moderada al mantener la postura en el aire, así como con la acción.	De gran amplitud, interfiere la alimentación
23. Rigidez axial	Ausente	Discreto o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo de otro tipo	Discreta a moderada.	Intensa, pero consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.	Muy intensa, la amplitud del movimiento se logra con dificultad.
24. Rigidez en miembros superiores	Ausente	Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo de otro tipo.	Discreta a moderada.	Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud	Muy intensa, la amplitud del movimiento se consigue con dificultad.
25. Rigidez en miembros inferiores	Ausente	Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo de otro tipo.	Discreta a moderada	Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.	Muy intensa, la amplitud del movimiento se consigue con dificultad.
26. Golpeteo de los dedos	Normal (15/5segundos).	Enlentecimiento discreto y/o reducción de la	Moderadamente alterado. Fatigoso de	Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar	Apenas puede realizar la

			amplitud (11-15/5segundos).	manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento (7-10/5segundos).	los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento (3-6/5segundos).	acción (0-2/5segundos)
27. Movimientos alternantes con las manos	Normal	Enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud	Moderadamente alterado. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento.	Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento.	Apenas puede realizar la acción	
28. Movimientos rápidos alternantes de miembros superiores	Normal	Enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud.	Moderadamente alterado. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento.	Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento.	Apenas puede realizar la acción.	
29. Agilidad de miembros inferiores	Normal	Enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud.	Moderadamente alterado. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento.	Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento.	Apenas puede realizar la acción.	
30. Levantarse de la silla	Normal	Lento, o puede necesitar más de un intento	Tiene que impulsarse con los brazos en la silla.	Tiende a caer hacia atrás y puede tener que intentarlo más de una vez, pero puede conseguirlo sin ayuda.	Incapaz de levantarse sin ayuda.	
31. Postural	Erecta normal	Postura no muy erecta, discretamente encorvada; podría ser normal en una persona mayor.	Postura moderadamente encorvada, claramente anormal. Puede inclinarse discretamente a un lado	Postura muy encorvada, con cifosis. Puede inclinarse moderadamente a un lado	Flexión marcada con alteración postural extrema	
32. Marcha	Normal	Camina lentamente, puede arrastrar los pies, con pasos cortos, pero sin festinación ni propulsión.	Camina con dificultad, pero no requiere ayuda o muy escasa. Puede haber festinación, pasos cortos o propulsión.	Trastornos graves de la marcha que requieren ayuda.	No puede caminar, incluso con ayuda.	
33. Estabilidad postural	Normal	Retropulsión, pero se recupera sin ayuda	Ausencia de respuesta postural, se caería si no le	Muy inestable, tiende a perder el equilibrio espontáneamente	Incapaz de permanecer en pie sin ayuda.	

				sujetara el examinador.		
34. Bradicinesia e hipoquinesia	No hay	Mínima lentitud que da al movimiento un carácter deliberado podría ser normal en algunas personas. Amplitud posiblemente reducida.	Lentitud y pobreza de movimientos en grado leve, que es claramente anormal. Como alternativa, cierto grado de reducción en la amplitud	Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos moderada	Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos marcada.	
				Puntuación total subescala III: /68		
IV. Complicaciones del tratamiento (en la semana previa)						
A) Discinesias						
35. Duración ¿Qué proporción del día vigil están presentes las discinesias?	Ninguna	1-25% del día	26-50% del día	51-75% del día	76-100% del día	
36. Incapacidad ¿Hasta qué punto son incapacitantes las discinesias?	No incapacitan en absoluto.	Discretamente incapacitantes.	Moderadamente incapacitantes	Importantemente incapacitantes	Completamente incapacitantes.	
37. Discinesias dolorosas ¿Son dolorosas las discinesias?	No son dolorosas	Discretamente	Moderadamente	Importantemente	Completamente	
38. Presencia de distonía matutina	No	Si				
B. Fluctuaciones clínicas						
39. ¿Hay períodos <i>off</i> predecibles en relación temporal con las dosis de medicación?	No	Si				
40. ¿Hay períodos <i>off</i> impredecibles en relación temporal con las dosis de medicación?	No	Si				
41. ¿Hay períodos <i>off</i> de instauración súbita?	No	Si				
42. ¿Qué proporción del día vigil está el paciente en <i>off</i> , de promedio?	Ninguna	1-25% del día	26-50% del día	51-75% del día	76-100% del día	
C. Otras complicaciones						

43. ¿Tiene el paciente anorexia, náuseas o vómitos?	No	Si
44. ¿Tiene el paciente trastornos del sueño? (P.E. insomnio o hipersomnia)	No	Si
45. ¿Tiene el paciente ortostatismo sintomático?	No	Si
Puntuación total subescala IV:		/23
UPDRS Total		/159

Fuente: (Fahn , Marsden, Calne, & Goldstein, 1987)

Anexo B Cuestionario de calidad de vida en enfermedad de Parkinson (PDQ-39)

Señale con qué frecuencia ha presentado, como consecuencia de la enfermedad de Parkinson y durante el último mes, las siguientes situaciones:					
	Nunca	Ocasionalmente	Algunas veces	Frecuentemente	Siempre o Incapaz de hacerlo
1. Dificultad para realizar las actividades de ocio que le gustaría hacer					
2. Dificultad para realizar tareas de la casa (por ejemplo, efectuar reparaciones, cocinar, ordenar cosas, decorar, limpieza...)					
3. Dificultad para cargar con paquetes o las bolsas de la compra					
4. Problemas para caminar una distancia de unos 750 metros					
5. Problemas para caminar unos 100 metros					
6. Problemas para dar una vuelta alrededor de casa con tanta facilidad como le gustaría					
7. Problemas para moverse en sitios públicos					
8. Necesidad de que alguien le acompañara cuando salía a la calle					
9. Sensación de miedo o preocupación por si se caía en público					
10. Permanecer confinado en casa más tiempo del que usted desearía					
11. Dificultades para su aseo personal					
12. Dificultades para vestirse solo					
13. Problemas para abotonarse la ropa o atarse los cordones de los zapatos					
14. Problemas para escribir con claridad					
15. Dificultad para cortar los alimentos					
16. Dificultades para sostener un vaso o una taza sin derramar el contenido					
17. Sensación de depresión					

18. Sensación soledad y aislamiento
19. Sensación de estar lloroso o con ganas de llorar
20. Sensación de enfado o amargura
21. Sensación de ansiedad o nerviosismo
22. Preocupación acerca de su futuro
23. Tendencia a ocultar su Enfermedad de Parkinson a la gente
24. Evitar situaciones que impliquen comer o beber en público
25. Sentimiento de vergüenza en público debido a tener la Enfermedad de Parkinson
26. Sentimiento de preocupación por la reacción de otras personas hacia usted
27. Problemas en las relaciones personales con las personas íntimas
28. Falta de apoyo de su esposo/a o pareja de la manera que usted necesitaba (Si usted no tiene esposo/a o pareja marque esta casilla, por favor)
29. No ha recibido apoyo de sus familiares o amigos íntimos de la manera que usted necesitaba
30. Quedarse inesperadamente dormido durante el día
31. Problemas para concentrarse; por ejemplo, cuando lee o ve la televisión
32. Sensación de que su memoria funciona mal
33. Alucinaciones o pesadillas inquietantes
34. Dificultad al hablar
35. Incapacidad para comunicarse adecuadamente con la gente
36. Sensación de que la gente le ignora
37. Calambres musculares o espasmos dolorosos
38. Molestias o dolores en las articulaciones o en el cuerpo
39. Sensaciones desagradables de calor o frío

Fuente: (Martínez Martín, y otros, 1999)