

ISSN 1668-2793



**IECS**  
INSTITUTO DE EFECTIVIDAD  
CLINICA Y SANITARIA

---

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Estimulación cerebral profunda para  
Enfermedad de Parkinson***

**Deep brain stimulation for Parkinson's Disease**

Esta es una Actualización del  
informe N° 183 de Agosto 2009

**Informe de Respuesta Rápida N°417**

---

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) / [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)

**Julio de 2015**

*El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.*

## **Autores**

Dra. Ruth Ruano Gándara  
Dra. Lucila Rey Ares  
Dr. Andrés Pichon-Riviere  
Dr. Federico Augustovski  
Dr. Sebastián García Martí  
Dra. Andrea Alcaraz  
Dr. Ariel Bardach  
Dr. Agustín Ciapponi  
Dra. Analía López

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

*Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.*

*Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.*

### **Informe de Respuesta Rápida N° 417**

#### ***Estimulación cerebral profunda para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson.***

**Fecha de realización:** Julio de 2015  
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar) / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar)

**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

**Dirección**

Dr. Andrés Pichon-Riviere  
Dr. Federico Augustovski

**Coordinación**

Dr. Sebastián García Martí  
Dra. Andrea Alcaraz

**Investigadores**

Dr. Ariel Bardach  
Dra. Viviana Brito  
Dr. Agustín Ciapponi  
Dra. María Calderón  
Lic. Daniel Comandé  
Dr. Lucas Gonzalez  
Dr. Akram Hernández Vásquez  
Dra. Analía López  
Dra. Dolores Macchiavello  
Dra. Cecilia Mengarelli  
Dr. Martín Oubiña  
Dra. Lucila Rey Ares  
Dra. Ruth Ruano Gandara  
Dra. Anastasia Secco  
Dra. Natalie Soto

**Para Citar este informe:**

Ruano Gandara R, Rey Ares L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A. ***Estimulación cerebral profunda para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N°417, Buenos Aires, Argentina. Julio 2015. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## RESUMEN

### Estimulación cerebral profunda para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson

#### Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva de los ganglios de la base con una prevalencia mundial que aumenta con la edad (425 por cada 100.000 personas entre los 65 a los 74 años) caracterizada por presentar enlentecimiento de los movimientos voluntarios (bradicinesia), temblor de reposo, rigidez y alteración de los reflejos posturales.

La bradicinesia asociada a otra alteración motora con respuesta satisfactoria al tratamiento con levodopa (L-dopa) confirma el diagnóstico. El puntaje del UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) es el goldstandard para la evaluación clínica y contempla 4 criterios (I: estado mental, emocional y afectivo; II: actividades cotidianas; III: funciones motoras; IV: complicaciones del tratamiento). La L-dopa es el eje fundamental del tratamiento farmacológico.

#### Tecnología

La estimulación cerebral profunda (ECP) es un procedimiento reversible que consiste en el implante de estimuladores eléctricos de alta frecuencia mediante cirugía esterotáctica. La estimulación, siempre acompañada del tratamiento farmacológico, puede realizarse a nivel del globopálido interno (GPi) o núcleo subtalámico (NST).

#### Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura en el uso de la estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson.

#### Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura (PC) de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

#### Resultados

Se incluyeron tres RS, dos ECAs, nueve GPC, un consenso de expertos y siete PC.

Un ECA publicado en 2010, incluyó 366 pacientes con diagnóstico de EP avanzado con mala respuesta al tratamiento médico. 183 pacientes recibieron ECP asociado al mejor tratamiento farmacológico y 183 tratamiento farmacológico. Evaluaron calidad de vida mediante el cuestionario de 39 preguntas (PDQ-39, del inglés Parkinson's disease questionnaire) y secundariamente mejoría en la movilidad, las actividades de la vida diaria, del disconfort corporal, la escala motora según el puntaje del UPDRS en estadio *on* y *off*, demencia y

valoración de funciones cognitivas superiores. Se observó una mejoría en el PDQ-39 en el grupo ECP (diferencia  $-4,7$  puntos; 95% CI:  $-7,6$  a  $-1,8$ ;  $p=0,001$ ), dicha diferencia no fue clínicamente relevante al no alcanzar una diferencia de 10 puntos. También se halló una mejoría a favor de ECP en el UPDRS III en periodo *on* y en el UPDRS IV al año del tratamiento con respecto a la evaluación basal  $-4,0$  puntos (95% CI:  $-6,3$  a  $-1,8$ ;  $p<0,01$ ) y  $-4,2$  puntos ( $-5,1$  a  $-3,3$ ;  $p<0,0001$ ) respectivamente. En el periodo *off* el UPDRS total (partes I–IV) presentó una disminución al año con respecto al basal entre ambos grupos (diferencia:  $-26,6$  puntos, 95% CI:  $-32,3$  a  $-20,9$ ;  $p<0,0001$ ). Los pacientes del grupo ECP presentaron menos requerimientos de medicación con una dosis equivalente de L-dopa (LED, del inglés levodopaequivalentdosage)  $453$  mg/día menor promedio (IC95% CI 328 a 580;  $p<0,0001$ ).

Unmeta-análisis de 2014 incluyó seis ECAs ( $n=563$ ) que evaluaron resultados terapéuticos de la ECP según área de estimulación (NST o GPi) en pacientes con EP avanzada. Midieron el puntaje de UPDRS, la LED y los trastornos depresivos. El UPDRS III en fase *on* y *off* no mostró diferencias significativas entre ambos grupos. La LED fue menor cuando se estimuló el NST ( $222,95$ mg; 95% CI:  $129,27$ – $316,64$ ;  $p<0,00001$ ;  $I^2=0\%$ ).

Otra RS de 2014, incluyó siete ECA ( $n=889$ ) que evaluaron el efecto del sitio de estimulación sobre la depresión en pacientes con EP avanzada. Sólo uno de los ECAs halló una diferencia significativa a favor del grupo de ECP sobre el GPi ( $p=0,02$ ).

Finalmente una RS de 2013 no halló diferencias entre el sitio de estimulación y las funciones deglutorias.

En Argentina la ECP es pasible de reintegro por el Sistema Único de Reintegro (SUR).

Las GPC y PC incluidas avalan su utilización en pacientes con EP avanzada con tratamiento farmacológico adecuado y mal control de los síntomas.

### **Conclusiones**

Evidencia de alta calidad metodológica avala el uso de estimulación cerebral profunda para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada con mal control de síntomas con tratamiento médico adecuado. Asimismo mostró que los resultados en cuanto a la escala UPDRS no difieren en cuanto al sitio de estimulación y que la estimulación del NST permitiría el uso de una menor dosis de L-dopa.

Evidencia de moderada calidad metodológica con respecto al efecto del sitio de estimulación mostró la ausencia de efecto sobre los trastornos deglutorios y no fue concluyente respecto a la depresión.

Las guías de práctica clínica y políticas de cobertura halladas coinciden en avalar el uso de la estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson avanzada, con mal control de síntomas con tratamiento médico adecuado. La edad mayor de 70 años constituye una contraindicación relativa y la contraindicación es absoluta en mayores de 85.

**ABSTRACT****Deep brain stimulation for Parkinson's Disease****Introduction**

Parkinson's Disease (PD) is a progressive neurodegenerative disease of the basal ganglia with a worldwide prevalence increasing with age (425 per 100,000 subjects between 65 and 74 years old), characterized by voluntary movement slowdown (bradykinesia), rest tremor, rigidity and postural reflex alterations.

Bradykinesia associated to another motor alteration with satisfactory response to levodopa (L-dopa) treatment confirms diagnosis. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) is the gold standard for clinical evaluation and it involves 4 criteria (I: mental emotional and affective status; II: daily activities; III: motor functions; IV: treatment complications). L-dopa is the corner stone of drug treatment.

**Technology**

Deep brain stimulation (DBS) is a reversible procedure which involves implanting high frequency electrical stimulators through stereotaxic surgery. Stimulation, always in combination with drug therapy, may be performed at internal globus pallidus level (iGP) or subthalamic nucleus (STN).

**Purpose**

To assess the available evidence on the efficacy, safety and coverage related aspects regarding the use of deep brain stimulation in Parkinson's disease.

**Methods**

A bibliographic search was carried out on the main databases (such as MEDLINE, Cochrane and CRD), in general Internet engines, in health technology assessment agencies and health sponsors. Priority was given to the inclusion of systematic reviews (SRs); controlled, randomized clinical trials (RCTs); health technology assessment documents and economic evaluations; clinical practice guidelines (GCPs) and coverage policies (CPs) of other health systems, when available.

**Results**

Three SRs, two RCTs, nine CPGs, one expert consensus and seven CPs were included.

One RCT published in 2010, enrolled 366 patients with diagnosed advanced PD showing poor response to medical treatment. One hundred and eighty three patients received DBS with the best drug therapy and 183 drug therapy. Quality of life was assessed by means of the 39-questions questionnaire (PDQ-39, Parkinson's disease questionnaire) and secondarily, improvement in movement, activities of daily living, body discomfort, motor scale based on a UPDRS score in *on* and *off* stage, dementia an assessment of higher mental functions. A PDQ-39 improvement was observed in the DBS group (difference -4,7 points; 95%CI: -7.6 to -1.8; p=0.001), such difference was not clinically relevant since it did not reach a 10-point difference.

There was also an improvement favoring BDS in UPDRS III in the *on* period and in the UPDRS

IV after one year of treatment compared with the baseline assessment  $-4.0$  points (95%CI:  $-6.3$  to  $-1.8$ ;  $p < 0.01$ ) and  $-4.2$  points ( $-5.1$  to  $-3.3$ ;  $p < 0.0001$ ), respectively. In the *off* period, the total UPDRS (parts I–IV), showed a decrease at one year compared with baseline between both groups (difference:  $-26.6$  points, 95% CI:  $-32.3$  to  $-20.9$ ;  $p < 0.0001$ ). The patient in the DBS group had less drug need with a levodopa equivalent dosage (LED) of 453 mg/day best average (IC95% 328 to 580;  $p < 0.0001$ ).

One meta-analysis from 2014, included six RCTs ( $n=563$ ), assessing therapeutic results for DBS based on the stimulation area (iGP or STN) in patients with advanced PD. The UPDRS score, LED and depressive disorders were measured. The UPDRS III in *on* and *off* phase, did not show significant differences between both groups. LED was better when the STN was stimulated (222.95mg; 95%CI: 129.27–316.64;  $p < 0.00001$ ;  $I^2=0\%$ ).

Another SR from 2014, included seven RCTs ( $n=889$ ), assessing the effect of the stimulation site on depression in patients with advance PD. Only one of the RCTs found a significant difference favoring the DBS group on iGP.

Finally, one SR from 2013 did not find difference between the stimulation site and the swallowing functions.

In Argentina, DBS may be reimbursed through the Unique Reimbursement System (URS).

The included CPGs and CPs support its use in patients with advanced PD with adequate drug treatment and poor symptom control.

### **Conclusions**

There is high methodological quality evidence supporting the use of deep brain stimulation for the treatment of advance Parkinson's disease with poor symptom control with adequate medical treatment. In addition, it showed the UPDRS scale results, do not differ depending on the site of stimulation and that the STN stimulation would allow using a lower L-dopa dose.

Evidence of moderate methodological quality regarding the effect of the stimulation site showed there is no effect on swallowing disorders and it was non-conclusive about depression.

The clinical practice guidelines and coverage policies found agree to support deep brain stimulation use for advance Parkinson's disease, with poor symptom control with adequate medical treatment. Being over 70 years old is a relative contraindication and contraindication is absolute over 85 years old.

## 1- CONTEXTO CLÍNICO

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, de los ganglios de la base caracterizada principalmente por la aparición de síntomas motores: entrecimiento de los movimientos voluntarios (bradicinesia), temblor de reposo, rigidez y alteración de los reflejos posturales; y síntomas no motores como alteraciones sensitivas (hiposmia), fatiga, alteraciones del ritmo sueño-vigilia, neuropsiquiátricas (depresión, apatía, ansiedad, alucinaciones).<sup>1-4</sup>

Presenta una prevalencia mundial que aumenta con la edad, observándose en 41 por cada 100000 personas en el grupo de los 40 a 49 años llegando a una prevalencia estimada de 425 por cada 100000 personas entre los 65 a los 74 años de edad.<sup>5</sup>

Su diagnóstico se realiza en base a la presencia de bradicinesia asociada a otra alteración motora y a una respuesta satisfactoria al tratamiento farmacológico con levodopa (L-dopa). Este último punto es de vital importancia, debido a los múltiples diagnósticos diferenciales de la EP.<sup>6</sup>

Se caracteriza por la pérdida de células dopaminérgicas que modulan múltiples circuitos neuronales implicados en el control de funciones motoras y no motoras alojadas en los ganglios de la base (núcleo caudado, putamen, globo pálido, núcleo subtalámico y sustancia negra). La pérdida de las células neuronales a nivel de la sustancia nigra junto con otras áreas dopaminérgicas y no dopaminérgicas (áreas tálamo-corticales) resulta en la depleción de dopamina y en sus consecuentes alteraciones características (modificaciones en los patrones de neurotransmisión, oscilación en la actividad neurocelular).<sup>7,8,9</sup> El UPDRS (del inglés, Unified Parkinson's Disease Rating Scale) es considerado actualmente el gold standard internacional para la evaluación clínica del Parkinson.<sup>10</sup> Se divide en la valoración de cuatro criterios de evaluación (I: estado mental, emocional y afectivo; II: actividades de la vida cotidiana; III: funciones motoras; IV: complicaciones asociadas al tratamiento). Cada grupo presenta un valor de 1 a 5, a mayor puntaje de UPDRS peor es considerada la evolución en la EP. Se considera clínicamente significativa una variación en el UPDRS III de 2,5 puntos (leve), 5,2 puntos (moderada) y de 10,8 puntos como de alto impacto. Para el UPDRS global una variación de 4,3 puntos (leve), 9,1 puntos (moderada) y de 17,1 puntos es considerada una variación de alto impacto clínico.<sup>11</sup>

El tratamiento farmacológico es efectivo y la primera opción durante los estadios iniciales de la EP, con un adecuado control de la sintomatología en la mayoría de los pacientes.<sup>8</sup> Incluye a la L-dopa como eje fundamental de la terapéutica antiparkinsoniana actual, considerándose la droga más efectiva en el tratamiento de la EP, especialmente en la bradicinesia con una eficacia menor para el temblor y la rigidez, y siendo poco efectiva para el manejo de la



inestabilidad postural.<sup>7</sup> Se administra en combinación con un inhibidor de la catecol-o-metiltransferasa que evita la degradación de dopamina a nivel periférico y, por ende, prolonga su disponibilidad a nivel central.

Los agonistas dopaminérgicos (cabergolina, pramipexol, ropinirole) estimulan los receptores dopaminérgicos y consiguen una mejoría de los síntomas de la EP. En general la duración de su acción es mayor que la L-dopa ya que su vida media es más prolongada, con una menor incidencia de fluctuaciones motoras y discinesias que con el uso de L-dopa pero con menor eficacia en el control de los síntomas parkinsonianos. Suelen ser los fármacos utilizados en las fases avanzadas de la enfermedad y también en monoterapia para el tratamiento de los estadios iniciales.<sup>12</sup>

Como tratamientos de segunda y tercera línea se encuentran los medicamentos anticolinérgicos, amantadina, inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (inhibidores de COMT) e inhibidores de la monoamina oxidasa B (inhibidores de MAOB) los cuales se asocian siempre a alguna de las drogas de primera línea.<sup>13</sup>

La selegilina presenta un efecto terapéutico leve y protector parcial en la EP, con actividad antidepresiva, beneficio sintomático directo asociándose a una reducción en la incidencia de congelamiento según estudios a largo plazo.<sup>7</sup>

En estadios más avanzados de la enfermedad es característico el requerimiento de mayores dosis y frecuencia de administración de L-dopa. Aproximadamente a los cinco años del tratamiento se observa disminución de la efectividad de la L-dopa, mostrando hasta el 50% de los pacientes fluctuaciones motoras y eventos adversos tales como taquicardia, palpitaciones, hipotensión, vasoconstricción, cefalea, ansiedad, confusión, debilidad, náuseas, vómitos, disnea y midriasis.<sup>14</sup>

Las fluctuaciones motoras se definen como una respuesta variable (generalmente asociada a la dosis) a la L-dopa de forma tal que los pacientes experimentan períodos durante los cuales tienen una buena respuesta al agente antiparkinsoniano (período *on*) y períodos en que existe una respuesta subóptima, o deterioro de fin de dosis (período *off*) con empeoramiento de los síntomas y acinesia. Las discinesias se definen como movimientos involuntarios asociados generalmente a los picos plasmáticos de droga (generalmente a los 60 minutos de su ingesta).<sup>15</sup> Ambos se deben a la desaparición progresiva de receptores de dopamina en la sustancia nigra, limitando su capacidad de captación de L-dopa e impidiendo realizar su función amortiguadora de las concentraciones plasmáticas de la misma.<sup>14</sup>

Entre las opciones de tratamiento quirúrgicos e incluye la neurocirugía basada en técnicas lesionales (cirugía ablativa), o la neuroestimulación profunda como alternativas terapéuticas

viables y eficaces cuando las manifestaciones clínicas son mixtas, bilaterales o refractarias al tratamiento farmacológico.<sup>6</sup>

La estimulación cerebral profunda (ECP) se propone como opción terapéutica en el tratamiento del temblor refractario a la L-dopa y en las fluctuaciones motoras y discinesias refractarias al tratamiento.

## 2- LA TECNOLOGÍA

La ECP es un procedimiento reversible que consiste en el implante de estimuladores eléctricos de alta frecuencia que producen estimulación eléctrica del globo pálido interno (GPi) o núcleo subtalámico (NST).<sup>15,16</sup>

La ECP se obtiene a través del implante de un electrodo (estimulación unilateral) o dos (estimulación bilateral) en núcleos basales específicos mediante cirugía esterotáctica (previa marcación y cálculo de coordenadas a través de la realización de una Tomografía Axial Computarizada, TAC o Resonancia Magnética, RNM de encéfalo). Hay tres dianas principales para el tratamiento de la EP: el núcleo subtalámico (NST), el globo pálido interno (GPi) y el núcleo ventral intermedio del tálamo (VIM). El tipo de estimulación de cada paciente se determina individualmente de forma no invasiva, teniendo en cuenta registros electrofisiológicos, el perfil sintomático y otros factores como comorbilidades o la experiencia del equipo quirúrgico.<sup>17</sup>

En una primera intervención se realiza el implante del electrodo con conexión transitoria a un generador externo. Tras comprobar su funcionamiento se lo conecta con un generador implantado en un segundo acto quirúrgico de forma subcutánea habitualmente en la zona subclavicular. Se desconoce el mecanismo de acción exacto, pero se sabe que la estimulación constante de alta frecuencia provoca inhibición de la actividad desordenada en los ganglios basales afectados.<sup>15</sup>

Después de la intervención lo habitual es que sean necesarias numerosas pruebas para fijar los parámetros de los impulsos eléctricos que mejor respuesta clínica producen. En la mayoría de los casos, el punto óptimo se alcanza entre los tres y seis meses. El generador de estímulos debe reemplazarse cada 2 a 5 años. Para el reemplazo de la batería se requiere de la intervención de un neurocirujano y una estadía intrahospitalaria aproximada entre 24 y 48hs.<sup>18</sup> Como eventos adversos asociados se encuentran aquellos relacionados al procedimiento quirúrgico: infección (0-15%), hematoma intracerebral (0-10%), hematoma subdural, implantación incorrecta de los electrodos, embolia aérea, complicaciones relacionadas a la anestesia y muerte (0-4,4%). Entre las alteraciones relacionadas al sistema del hardware se encuentra la interacción con otros dispositivos (ej: marcapasos), migración del

electrodo (0-19%), daño (0-15%) o erosión (1-2,5%) del sistema, reacción al cuerpo extraño, dermatitis erosiva; y entre las complicaciones relacionadas a la estimulación se encuentran las alteraciones psiquiátricas (manía, depresión, psicosis, ideación suicida), aumento de peso, alteraciones sensoriales, alteraciones auditivas, visuales, apraxia y de la fluidez verbal.<sup>19</sup>

Se encuentra autorizado para su comercialización por la administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, del inglés *Food and Drug Administration*) y por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).<sup>20,21</sup>

### 3- OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de la estimulación cerebral profunda en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

### 4- ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, DARE, NHS EED), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia:

((Deep Brain Stimulation[Mesh] OR Deep Brain[tiab] OR Brain Stimulat\*[tiab] OR neurostimulat\*[tiab] OR subthalamicstimulat\*[tiab] OR nucleus stimulat\*[tiab] OR Neuro-Stimulat\*[Tiab] OR Implantable Neurostimulators [Mesh] OR Implantable Neurostimulator\*[Tiab]) AND (Parkinsonian Disorders[Mesh] OR Parkinson\*[tiab] parkinson disease [Mesh]) AND(Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys\*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Overview[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline\*[ti] OR guide line\*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random\*[ti] OR Controlled Trial\*[tiab] OR Control Trial\*[tiab] OR Technology Assessment[tiab] OR HTA[tiab] OR (Review[ti] AND Literature[ti])).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios clínicos aleatorizados y controlados, guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas y políticas de cobertura de otros sistemas de salud, cuando estaban disponibles.

## 5- RESULTADOS

Se incluyeron tres revisiones sistemáticas, dos ECAs, nueve guías de práctica clínica, un consenso de expertos y siete políticas de cobertura de los financiadores de servicios de salud.

### ***ECP vs mejor tratamiento farmacológico***

Un ECA publicado por Williams y col. realizado en 13 centros neuroquirúrgicos de Inglaterra entre el 2000 y 2006, que incluyó 366 pacientes con diagnóstico de EP con mala respuesta sintomática al tratamiento médico.<sup>22</sup> Los criterios de inclusión fueron el diagnóstico de EP según los criterios del Banco de cerebros del Reino Unido (UKBB, del inglés UK Brain Banking), un puntaje mayor a cinco ajustado a la edad en la escala de demencia del DRS-II (del inglés, Dementia Rating Scale) y condiciones de salud adecuadas para la realización de la intervención quirúrgica. Fueron aleatorizados 183 pacientes dentro del grupo de tratamiento quirúrgico (174 pacientes con ECP del NST, cuatro del GPI y 176 ECP bilateral) asociado al mejor tratamiento farmacológico (MTF), y 183 pacientes en el grupo de mejor tratamiento farmacológico solo. El objetivo primario fue evaluar la calidad de vida mediante el uso del cuestionario de 39 preguntas de la enfermedad de Parkinson (PDQ-39, del inglés Parkinson's disease questionnaire). Dentro de los objetivos secundarios se incluyeron la evaluación de la mejoría de la movilidad, de las actividades de la vida diaria, del disconfort corporal, la escala motora según el puntaje del UPDRS en estadio *on* y *off*, demencia (DRS-II) y la valoración de funciones cognitivas superiores según el Test de función ejecutiva de Delis-Kaplan (D-KEFS, del inglés Delis-Kaplan executive function system). Los resultados reportados se refieren a los datos evaluados hasta el año de seguimiento, sin embargo el estudio continúa el seguimiento hasta un tiempo planificado de nueve años. Se observó una mejoría significativa en el PDQ-39 al año a favor del grupo ECP de cinco puntos (diferencia: -4,7 puntos; 95% CI: -7,6 a -1,8;  $p < 0,01$ ). La mejoría en la movilidad presentó una diferencia de -8,9 entre ambos grupos (95% CI: -13,8 a -4,0;  $p < 0,01$ ), la mejoría en actividades de la vida cotidiana presentó una diferencia de -12,4 (95% CI: -17,3 a -7,5;  $p < 0,01$ ) y en la escala de disconfort corporal la diferencia entre ambos fue de -7,5 (-12,6 a -2,4;  $p < 0,01$ ) todas estadísticamente significativas. En la escala motora el UPDRS medido en el periodo *on* presentó una diferencia significativa (con disminución del puntaje) al año del tratamiento con respecto a la evaluación basal de -4,0 (95% CI: -6,3 a -1,8;  $p < 0,01$ ; al igual que para la evaluación de las complicaciones asociadas al tratamiento UPDRSIV -4,2 (95% IC: -5,1 a -3,3;  $p < 0,01$ ). En el periodo *off* el UPDRS total (partes I-IV) presentó una disminución al año con respecto al basal de 27,4 puntos en el grupo de ECP con respecto al grupo tratamiento médico solo (diferencia: -26,6 puntos; 95% CI: -32,3 a -20,9;  $p < 0,01$ ). Con respecto a las principales causas que generaron la consideración de realizar tratamiento quirúrgico valoradas por el UPDRS, tanto la discinesia como los periodos *off* tuvieron una mejoría significativa en ambos grupos ( $p < 0,001$ ). Con respecto a la valoración

de demencia por DRS-II se observó al año una disminución no significativa de 0,4 puntos en ambos grupos (0,05; 95% CI -0,7 a 0,8,  $p=0,90$ ). En cuanto a la valoración de las funciones cognitivas superiores evaluadas a través de Delis-Kaplan se halló una disminución correspondiente al proceso fonatorio de 6,5 puntos con respecto a la valoración basal en el grupo ECP y de 0,6 puntos en el grupo de tratamiento médico óptimo (diferencia -5,9; 95% CI -8,9 a -2,9;  $p<0,01$ ), en la fluencia verbal su disminución fue de -4,5 puntos en el grupo ECP y de -0,2 en el grupo de tratamiento médico con una diferencia significativa entre ambos (-4,4 puntos, 95% CI: -6,9 a -1,8;  $p<0,01$ ). En la escala de inteligencia para adultos de Wechsler abreviada la diferencia al año fue significativa con una mejoría a favor del grupo ECP (-2,1 puntos, 95% CI: -3,7 a -0,5;  $p=0,01$ ). Los pacientes del grupo ECP presentaron menos requerimientos de medicación con una dosis equivalente de L-dopa (LED, del inglés levodopa equivalent dosage) de 453mg/día menor promedio (IC95% CI 328 a 580;  $p<0,0001$ ) con una reducción del 34%.

### ***ECP en el NST vs ECP en el GPI***

Una RS con meta-análisis realizada por Liu y col. incluyó una búsqueda hasta abril del 2013, con seis ECAs y un total de 563 pacientes que presentaban EP avanzada y ECP con el objetivo de evaluar resultados terapéuticos según área de estimulación (NST en comparación con ECP del Gpi) puntaje de UPDRS, la dosis equivalente de L-dopa (LED, del inglés levodopa equivalent dosage) y la escala para valoración de la depresión (BDI-II, del inglés Beck Depression Inventory II).<sup>10</sup> Cuatro estudios presentaron un seguimiento a los seis meses y en los dos estudios restantes el seguimiento fue de 12 meses. Se observó que el UPDRS III en fase *on* y en fase *off* no presentó diferencias significativas entre ambos grupos con una diferencia en el puntaje de 0,68 (95% CI: -2,12 a 3,47;  $p=0,63$ ;  $I^2=14\%$ , según cinco estudios y 518 pacientes) y 1,83 (95% CI: -3,12 a 6,77;  $p=0,47$ ;  $I^2=62\%$ ) respectivamente. El UPDRS II en periodo *on* tampoco evidenció diferencias significativas entre ambos grupos. Con respecto a la dosis de LED se obtuvo una mejoría significativa a favor del grupo con ECP del NST comparado con el de ECP del Gpi con una diferencia de medias estandarizada (SMD, del inglés standardized mean difference) de 222.95mg (95% CI: 129,27 – 316,64;  $p<0,01$ ;  $I^2=0\%$ ). En cambio, el puntaje de BDI-II mostró una diferencia significativa a favor del grupo con ECP Gpi con una reducción en la intensidad de la depresión (-2.28 puntos; 95% CI: -3,73 a -0,84;  $p<0,01$ ;  $I^2=0\%$ ). Con respecto a los eventos adversos dos estudios mostraron una diferencia no significativa entre ambos tratamientos, los cuatro estudios restantes no informaron con claridad la aparición de eventos adversos por lo que no fueron evaluados en este meta-análisis.<sup>10</sup>

### ***Efectos sobre la deglución***

En el año 2013 Troche y col. realizaron una revisión sistemática que evaluó los efectos de la ECP en la deglución en pacientes con EP.<sup>23</sup> Fueron incluidos nueve estudios y cuatro reportes

de casos. De los estudios incorporados todos excepto uno fueron realizados en pacientes con ECP del NST. La metodología de evaluación de los trastornos deglutorios fue diferente en cada estudio incorporado (escala UPDRS para salivación y deglución, videofluoroscopia, fibrolaringoendoscopia, escala analógica visual) y la evaluación deglutoria fue realizada en los períodos *on* y *off*, pre y post implante de la ECP. Ninguno de los estudios incluidos demostró un deterioro o una mejoría clínica significativa en las funciones deglutorias evaluadas en pacientes con ECP del NST.<sup>24</sup>

### ***Efectos de la ECP sobre la depresión***

En el año 2014, Gökbayrak y col. publicaron una RS sin meta-análisis que incluyó siete ECA (n=889) con el objetivo de evaluar el efecto de la ECP en los trastornos depresivos en pacientes con diagnóstico de EP.<sup>25</sup> Las intervenciones empleadas fueron la ECP bilateral o unilateral NST vs GPi, ECP vs tratamiento farmacológico óptimo en dos ECAs e incluyó un ECA Argentino que comparó ECP bilateral de NST vs talamotomía bilateral. Los pacientes fueron evaluados a través de la escala BDI en seis de los ECA y con la escala de Hamilton en el ECA restante, con una evaluación basal y un seguimiento de hasta 24 meses.<sup>26</sup> En uno de los ECAs incluidos, Follet y col. aleatorizaron 299 pacientes con EP y ECP bilateral de NST vs GPi.<sup>27</sup> Se realizó un seguimiento a 24 meses a través de la escala BDI observándose una diferencia estadísticamente significativa a favor de aquellos pacientes que recibieron ECP GPi con una reducción de 0,6 puntos en comparación con la rama de ECP NST que presentó un incremento de 1,3 puntos (p=0,02). Un análisis retrospectivo incluido, realizado por Okun y col. comparó 110 pacientes con EP con diagnóstico de depresión (n=40) y EP sin antecedentes de depresión (n=70) a los cuales se les realizó tratamiento con ECP unilateral (NST o GPi).<sup>28</sup> Se observó a los seis meses del tratamiento un aumento levemente significativo (p=0,04) en la escala de BDI en los pacientes con antecedentes de depresión independientemente del tipo de intervención realizada. En los cinco ECAs restantes no se encontraron diferencias significativas en la BDI o la escala de Hamilton.

### ***ECP en estadios tempranos***

Kahn y colaboradores publicaron en el año 2012 un ECA que incluyó 30 pacientes, con el objetivo de evaluar la seguridad del implante de ECP en pacientes con diagnóstico temprano de Parkinson. Los pacientes incluidos fueron randomizados al grupo de mejor tratamiento médico farmacológico (n=15) o mejor tratamiento farmacológico más ECP bilateral en NST (n=15). Fueron incluidos pacientes entre 50-75 años de edad, en tratamiento con L-dopa o agonistas dopaminérgicos durante más de seis meses y menos de cuatro años, con respuesta demostrada a la terapia dopaminérgica (más de 30% de mejoría en síntomas motores en el período *on* con respecto al período *off* según la escala UPDRS-III), un estadio Hoehn and Yahr II (período *off*); ausencia de fluctuaciones motoras o discinesias, no presentar evidencia de

diagnósticos alternativos, y no presentar contraindicaciones quirúrgicas. Se realizó, así mismo una revisión retrospectiva con 47 pacientes con EP avanzado e implante de ECP bilateral STN. Como efectos adversos a corto plazo se observaron cefalea, confusión, inestabilidad, disartria, debilidad muscular o síncope en 12 pacientes del grupo tratamiento con DBS, un paciente presentó isquemia cerebral perioperatoria con cambios cognitivos persistentes y paresia facio-braquial leve. Ninguna comparación estadística fue realizada dado el tamaño de la muestra. Un análisis retrospectivo fue realizado con 47 pacientes con EP avanzada y ECP el cual no mostró diferencias significativas con respecto a la localización del dispositivo (0.77mm,  $p > 0.05$ ) ni a los EA evidenciados.<sup>29</sup>

### 5.1 Guías de práctica clínica

Se incluyeron nueve guías de práctica clínica y un consenso de expertos<sup>12,30-38</sup>. Las recomendaciones generales (a excepción de la GPC de Chile que no la nombra como alternativa) concuerdan en que los pacientes candidatos para ECP son aquellos que no padecen trastornos psiquiátricos ni deterioro cognitivo y padecen fluctuaciones motoras, temblor intratable o intolerancia a la medicación pese al tratamiento farmacológico adecuado. La ECP muestra mejoría en los síntomas que responden a la L-dopa, las discinesias y el temblor y sus beneficios son de larga duración. La ECP es una opción cuando los intervalos de medicación se vuelven muy frecuentes (dos a tres horas), las fluctuaciones motoras, el temblor y las discinesias se vuelven imposibles de controlar con medicación. La ECP no modifica la progresión de la enfermedad, sólo es útil en el control de los síntomas. No debería indicarse ECP en pacientes que no hubieran recibido tratamiento óptimo con drogas, o con un diagnóstico dudoso de EP. La edad no es un factor determinante en la selección de pacientes, pero deberían considerarse los 70 años como un límite a partir del cual considerar más seriamente la indicación de ECP, y los 85 como la edad a partir de la cual la contraindicación es absoluta. La estimulación subtalámica y del globo pálido han demostrado ser equivalentes en la reducción de los síntomas motores.

### 5.2 Políticas de cobertura

En Argentina la ECP es pasible de recupero a través del Sistema Único de Reintegro de la Superintendencia de Servicios de Salud.<sup>39</sup>

Se incluyeron seis políticas de cobertura, provenientes de diferentes financiadores del sistema de salud.<sup>17,40,41-44</sup> Todas ellas cubren la ECP de forma uni o bilateral en pacientes con EP que cumplan con las siguientes condiciones:

- Presencia de al menos 2 síntomas mayores o cardinales de EP (temblor, rigidez, y bradicinesia).

- Temblor invalidante por EP refractario a la dosis máxima de medicación al menos durante los tres meses previos al implante, nivel 3 o 4 de la Fahn-Tolosa-Marín Clinical Tremor Rating Scale (o escala equivalente) en la extremidad a tratar, causando significativa limitación en las actividades de la vida diaria a pesar de una óptima terapia médica
- No existe otro diagnóstico que pueda explicar la falla en la respuesta al tratamiento
- Presencia de función motora residual suficiente en miembros superiores por lo que es razonable esperar una mejoría posquirúrgica
- Buena respuesta inicial a la L-dopa con períodos *on* claramente definidos
- Puntaje mínimo de 30 puntos en la sección motora de la United Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) cuando el paciente haya estado sin medicación por alrededor de 12 horas (los scores en esta escala van de 0 a 108; valores más altos indican mayor severidad de síntomas).
- Complicaciones motoras que no pueden ser manejadas con medicación

***Contraindicaciones para su implante:***

- Pacientes con severo déficit cognitivo, demencia, atrofia cerebral, depresión severa o Estadio V en la escala Hoehn y Yahr caracterizado por: estado caquético, invalidez, imposibilidad de pararse o caminar (necesidad de silla de ruedas, o hay incapacidad para levantarse de la cama), que sería empeorado o interferiría con la capacidad del paciente para beneficiarse de la ECP
- Psicosis, abuso de alcohol o abuso de otras drogas
- Edad mayor a 85 años
- Pacientes portadores de un Parkinson plus
- Lesiones estructurales como ACV de los ganglios basales, tumor o malformación vascular como etiología de los trastornos del movimiento
- Cirugía previa por trastornos del movimiento en los ganglios basales afectados
- Lesión focal de los ganglios basales (ej.: masa ocupante o lesión lacunar) en el sitio de aplicación que pueda dificultar los resultados de la estimulación
- Discrasias sanguíneas
- Comorbilidades médicas, quirúrgicas, neurológicas, u ortopédicas significativas que contraindiquen la cirugía o estimulación cerebral profunda.



## 6- CONCLUSIONES

El nivel de evidencia que avala la utilidad del tratamiento de la EP con ECP es de alta calidad metodológica. La ECP ha demostrado ser útil para el tratamiento de los síntomas de EP avanzada con mal control de síntomas con tratamiento médico adecuado, proveyendo además control de los efectos adversos de la L-dopa.

Evidencia de alta calidad mostró que los resultados en cuanto a la escala UPDRS no difieren en cuanto al sitio de estimulación. La estimulación del NST permitiría una disminución de la dosis de L-dopa requerida para control de la EP. Evidencia de moderada calidad metodológica no fue concluyente con respecto a la asociación entre el área de ECP y los trastornos depresivos ni mostró efectos sobre los trastornos deglutorios.

Las guías de práctica clínica y políticas de cobertura halladas coinciden en avalar el uso de la ECP en EP avanzada con mal control de síntomas pese al tratamiento médico adecuado. La edad mayor de 70 años constituye una contraindicación relativa y una contraindicación absoluta en mayores de 85.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kasten M, Kertelge L, Bruggemann N, et al. Nonmotor symptoms in genetic Parkinson disease. *Archives of neurology*. Jun 2010;67(6):670-676.
2. Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. Vol 78: BMJ Group; 2007: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2117797/>.
3. Okun M.; Zeilman P.; Parkinson's Disease: Guide to Deep Brain Stimulation Therapy; National Parkinson Foundation. 2014.
4. Callesen MB, Scheel-Kruger J, Kringelbach ML, Moller A. A systematic review of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease*. 2013;3(2):105-138.
5. Pringsheim T, Jette N, Frokris A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. Nov 2014;29(13):1583-1590.
6. Consensus statement on deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Rev Neurol*. Sep 16-30 2009;49(6):327-331.
7. Halfon M. Parogénesis de la enfermedad de Parkinson. Servicio de Neurología. Hospital Británico. Buenos Aires, Argentina.
8. Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. Oct 18 2012;367(16):1529-1538.
9. Burch D, Sheerin F. Parkinson's disease. *Lancet*. Feb 12-18 2005;365(9459):622-627.
10. Liu Y, Li W, Tan C, et al. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *J Neurosurg*. Sep 2014;121(3):709-718.
11. Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Fishman PS, Reich SG, Weiner WJ. The clinically important difference on the unified Parkinson's disease rating scale. *Archives of neurology*. Jan 2010;67(1):64-70.
12. Dr. Kulisevsky Jea. Enfermedad de Parkinson: Guía terapéutica de la Sociedad Catalana de Neurología; Fundación de la Sociedad Catalana de Neurología, 2006 España: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion/enfermedad\\_de\\_parkinson.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion/enfermedad_de_parkinson.pdf). Accessed Jun-2015.
13. Marjama-Lyons J LA. Medicamentos para la Enfermedad de Parkinson, Fundación Nacional de Parkinson.
14. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology*. Jun 2001;56(11 Suppl 5) :S1-S88.
15. Silberstein P, Bittar RG, Boyle R, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Australian referral guidelines. *J Clin Neurosci*. Aug 2009;16(8):1001-1008.
16. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol*. Feb 2011;68(2):165.
17. Blue Cross and Blue Shield Association (BCBSA) Medical Advisory Panel (MAP) Technology Assessment. Deep brain stimulation of the thalamus for tremor 2014; 12(20):1-29.
18. Battery Replacement and Maintenance of Deep Brain Stimulators: Guidelines and Recommendations. Canadian Agency for Drugs and Health Technology; 20013: Accessed 2015.
19. deSouza RM, Moro E, Lang AE, Schapira AH. Timing of deep brain stimulation in Parkinson disease: a need for reappraisal? *Annals of neurology*. May 2013;73(5):565-575.
20. Summary of safety and effectiveness data for a supplemental premarket approval application. Implantable multi-programmable quadripolar deep brain stimulation system. Silver Spring, MD2009: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=14575>.
21. Disposición N°8458. Buenos Aires2011: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/diciembre\\_2011/Dispo\\_8458-11.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2011/Dispo_8458-11.pdf). Accessed 20-Jun-2015.
22. Williams A, Gill S, Varma T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurology*. 2010;9(6):581-591.
23. Troche MS, Brandimore AE, Foote KD, Okun MS. Swallowing and deep brain stimulation in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism & related disorders*. Sep 2013;19(9):783-788.
24. Zibetti M, Torre E, Cinquepalmi A, et al. Motor and nonmotor symptom follow-up in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *European neurology*. 2007;58(4):218-223.

25. Gokbayrak NS, Piryatinsky I, Gavett RA, Ahmed OJ. Mixed effects of deep brain stimulation on depressive symptomatology in Parkinson's disease: a review of randomized clinical trials. *Frontiers in neurology*. 2014;5:154.
26. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*(2010) 362:2077–91. doi: 10.1056/NEJMoa0907083.
27. Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. Jun 3 2010;362(22):2077-2091.
28. Okun MS, Wu SS, Foote KD, Bowers D, Gogna S, Price C, et al. Do stable patients with a premorbid depression history have worse outcome after deep brain stimulation for Parkinson disease? *Neurosurgery* (2011) 69:357–61. doi:10.1227/NEU.Ob013e3182160456.
29. Kahn E, D'Haese PF, Dawant B, et al. Deep brain stimulation in early stage Parkinson's disease: operative experience from a prospective randomised clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Feb 2012;83(2):164-170.
30. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Parkinson's disease: Diagnosis and management in primary and secondary care. Clinical Guideline 35. 2006; [www.nice.org.uk/nicemedia/live/10984/30088/30088.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10984/30088/30088.pdf).
31. Agency for Healthcare Research and Quality, "Late (complicated) Parkinson's disease, National Guideline Clearinghouse. 2011.
32. Silberstein P, Bittar RG, Boyle R, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Australian referral guidelines. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. Aug 2009;16(8):1001-1008.
33. Canadian Guidelines on Parkinson's Disease, Canadian Neurological Sciences Federation; *Can J Neurol Sci*. 2012;39: Suppl 4: S1-S30.
34. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. Jan 2013;20(1):5-15.
35. "Recomendaciones de Práctica Clínica en la Enfermedad de Parkinson" Grupo Andaluz de Trastornos del movimiento, Sociedad Andaluza de Neurología. 2012: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_521\\_Enfermedad\\_parkinson.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_521_Enfermedad_parkinson.pdf).
36. Guía Clínica Enfermedad de Parkinson, Gobierno de Chile Ministerio de Salud 2010. <http://web.minsal.cl/portal/url/item/955578f79a0cef2ae04001011f01678a.pdf>.
37. Documento de consenso sobre estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson, Grupo de Cirugía Funcional de la Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC), Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la Sociedad Española de Neurología (SEN); *REV NEUROLOGÍA* 2009.
38. Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Parkinson inicial y avanzada en el tercer nivel de atención, México: Secretaría de Salud, 2010.: [www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html](http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html).
39. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Único de Reintegro (S.U.R.). Resolución 1048/2014. [http://iiss.com.ar/wp-content/uploads/2014/07/RES-1048\\_2014-SSSalud-ISSS-Final.pdf](http://iiss.com.ar/wp-content/uploads/2014/07/RES-1048_2014-SSSalud-ISSS-Final.pdf). Accessed June 23, 2015.
40. Pharmacy Clinical Policy Bulletins: Deep Brain Stimulation, AETNA. 2015 [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/200\\_299/0208.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/200_299/0208.html).
41. Centers for Medicare and Medicaid (CMS) National Coverage Determination (NCD) 160.24. Deep Brain Stimulation for Essential Tremor and Parkinson's Disease. <http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAId=21&NcaName=Deep+Brain+Stimulation+for+Parkinson%2527s+Disease&TAId=15&IsPopup=y&bc=AAAAAAAAEAAA&>.
42. Deep Brain Stimulation for Essential Tremor and Parkinson's Disease, UnitedHealthcare Medicare Advantage Plans, 2015.
43. Medical Policy: Deep Brain Stimulation, UCare Clinical and Quality Management. Jun-2015. <https://www.ucare.org/providers/Resources-Training/Medical-Policy/Documents/Deep%20Brain%20Stimulation.pdf>.
44. Medical Policy: Deep Brain Stimulation, Capital Blue. 2014. [https://www.capbluecross.com/wps/wcm/connect/512a6a07-2e91-4310-a4d4-52791180e38b/Deep\\_Brain\\_Stimulation\\_admin\\_12-10-14.pdf?MOD=AJPERES](https://www.capbluecross.com/wps/wcm/connect/512a6a07-2e91-4310-a4d4-52791180e38b/Deep_Brain_Stimulation_admin_12-10-14.pdf?MOD=AJPERES).