

INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Disonía

Tecnología Sanitaria Evaluada: Implante para estimulación cerebral profunda

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

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley Nº 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

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

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

Fecha 1ª Edición: 2017



ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. SOLICITUD..... | 5 |
| 2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA | 5 |
| 3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS | 5 |
| 4. RESUMEN EJECUTIVO | 6 |
| Eficacia de los tratamientos | 6 |
| Análisis Económico..... | 6 |
| Implementación y efectos en las redes asistenciales | 7 |
| 5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD | 8 |
| Diagnóstico e identificación de subgrupos | 8 |
| 6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES..... | 10 |
| Tratamiento farmacológico..... | 10 |
| Inyecciones de toxina botulinum | 10 |
| Cirugía | 10 |
| 7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS | 11 |
| 8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO | 12 |
| Pertinencia de la indicación | 12 |
| Seguridad | 12 |
| Umbral | 12 |
| Disponibilidad del Fondo | 12 |
| 9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS | 14 |
| Resultados de la búsqueda de evidencia | 14 |
| Consideraciones Adicionales..... | 18 |
| 10. ANÁLISIS ECONÓMICO | 19 |
| Resultados y descripción de la evidencia encontrada | 19 |
| Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria..... | 20 |
| Acuerdos de riesgo compartido | 20 |
| Precio Máximo Industrial | 21 |
| Impacto Presupuestario | 21 |
| 11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES | 23 |
| Conclusión | 23 |
| 12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES..... | 25 |
| Repercusiones Éticas..... | 25 |

| | |
|--|----|
| Repercusiones Sociales | 25 |
| Repercusiones Jurídicas | 25 |
| 13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN | 27 |
| 14. CONCLUSIÓN | 28 |
| REFERENCIAS | 29 |
| ANEXO SEGURIDAD | 32 |



DISTONÍA

1. SOLICITUD

Estimulación cerebral profunda para distonía generalizada.

2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Distonía generalizada

3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Implante para estimulación cerebral profunda

4. RESUMEN EJECUTIVO

La distonía es un desorden del movimiento común caracterizado por la contracción muscular sostenida o intermitente que causa movimientos anormales (distónicos), posturas anormales e incluso temblores. Los síntomas frecuentemente comienzan en las extremidades, generalmente en las piernas, para luego avanzar a otras áreas del cuerpo hasta convertirse en un síntoma generalizado en más del 50% de los pacientes. En cambio, cuando el paciente presenta una manifestación tardía, posterior a los 21 años, es más común que empiece por el cuello, brazos o cabeza y tienda a mantenerse de forma focal o segmental.

La Estimulación Cerebral Profunda (ECP) actúa eléctricamente en el cerebro mediante un dispositivo, similar a un marcapaso, que genera pulsos eléctricos que son transmitidos a través de electrodos, que son implantados quirúrgicamente en la zona interna del cerebro. Este informe evalúa el uso de este implante para la ECP en pacientes con distonía generalizada severa, que no respondan al tratamiento farmacológico y a las inyecciones de toxina botulínica.

Eficacia de los tratamientos

Se encontraron siete revisiones sistemáticas que evaluaban el uso del ECP para pacientes con distonía.

En pacientes con distonía primaria severa generalizada con mutación DYT1 de origen desconocido, la evidencia muestra que la ECP en el Globus pallidus internus (GPi)¹ tiene eficacia a largo plazo, pero complicaciones inusuales tardías como la acinesia o la congelación de la marcha.

Se observa que un mayor deterioro en la línea de base y una menor edad en la cirugía de ECP estuvieron positivamente relacionados con mejores resultados con GPi-ECP.

Todas las revisiones sistemáticas presentan las mismas limitaciones significativas, relacionadas a que la evidencia recopilada son estudios de casos, recopilación de datos multicéntricos, estudios retrospectivos. No hay evidencia disponible sobre estudios clínicos aleatorizados.

Entre las desventajas que presenta el ECP se encuentra la necesidad de mantenimiento del dispositivo instalado y la sustitución periódica de la batería. Además, ECP conlleva el riesgo de infección de los materiales implantados, ruptura de los cables de conexión y migración del material.

Análisis Económico

Se encontró poca evidencia de evaluaciones económicas sobre el ECP en pacientes con distonía. Se utilizó un único estudio que concluye que la intervención en pacientes con distonía, a pesar de ser

¹ Estructura subcortical del cerebro.

un tratamiento costoso, se compara favorablemente a las terapias que se utilizan comúnmente para esta condición.

Las agencias de tecnologías sanitarias internacionales en general recomiendan el uso del ECP en pacientes con distonía, explicitando que la enfermedad podría progresar de todos modos en el largo plazo.

El impacto presupuestario para el año 2018 ha sido estimado en MM\$622 para el dispositivo recargable.

Implementación y efectos en las redes asistenciales

En general se recomienda la implementación, no obstante, es necesario reforzar algunos exámenes y el requerimiento de rehabilitación. Se especifica que para su implementación se requiere de neurocirujanos, neurólogos, anestesistas, y fisiatras, además de un equipo profesional de apoyo para la rehabilitación. En cuanto a los exámenes asociados, se menciona la necesidad de resonancias magnéticas, y tomografías axiales computarizadas.

| Problema de Salud | Tratamiento solicitado | ¿Fue evaluado? | Favorable / No favorable | Etapas en que se excluye | Observaciones |
|-----------------------|--------------------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|---------------|
| Distonía Generalizada | Estimulación Cerebral Profunda | Si | Favorable | No se excluye | |

5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La distonía es un desorden del movimiento común, el cual genera movimiento de torsión anormal o postura de uno o más segmentos del cuerpo, como el cuello o extremidades, que no se pueden controlar. Generalmente comienza con síntomas en las extremidades, en la pierna y luego avanza a otras áreas del cuerpo hasta convertirse en generalizada en más del 50% de los pacientes (1). Se refiere a distonía generalizada, cuando afecta a todos los segmentos del cuerpo (tronco, extremidades superiores e inferiores) (2).

Según el comité para el consenso internacional de expertos de desórdenes del movimiento (3), la definición de distonía es la siguiente:

- Distonía es un desorden del movimiento caracterizado por contracciones musculares sostenidas o intermitentes que causan movimientos anormales, generalmente repetitivos, posturas anormales o ambos.
- Típicamente los movimientos distónicos siguen un patrón, también pueden ser torsiones e inclusive temblores.
- La distonía, generalmente se inicia o se empeora por una acción voluntaria y se asocia con una sobreestimulación del músculo.

La distonía frecuentemente comienza con síntomas en las extremidades, generalmente en la pierna y luego avanza a otras áreas del cuerpo hasta convertirse en generalizada en más del 50% de los pacientes (1). En cambio, cuando el paciente presenta una manifestación tardía, posterior a los 21 años, es más común que empiece por el cuello, brazos o cabeza y tienda a mantenerse de forma focal o segmental.

En una revisión sistemática y meta-análisis del 2012, la prevalencia promedio de distonía primaria (aislada) fue de 16,4 por cada 100.000 personas, en cambio ellos calcularon una prevalencia para la distonía generalizada de 0,44 por 100.000 (95% IC: 0,26 – 0,74) (4). Se identifica a la distonía focal como la más común, con una frecuencia 10 veces mayor que la distonía generalizada. La distonía cervical es la distonía focal más frecuente. Debido a que no existe una herramienta validada de screening (5,6), el subdiagnóstico y el diagnóstico equivocado confunden las estadísticas. A modo de ejemplo, un estudio de distonía familiar encontró que la mitad de los casos no habían sido diagnosticados previamente (7).

Diagnóstico e identificación de subgrupos

Está basado principalmente en características clínicas, aunque a veces las pruebas de laboratorio pueden aportar con evidencia. Se sugiere que la confirmación diagnóstica sea realizada por un especialista en desórdenes de movimiento (8,9).

El sistema de clasificación de la distonía está basado en características clínicas y en su etiología. Las características clínicas consideradas para su clasificación son:

- **Edad a la que se manifestó:** Infancia desde el nacimiento hasta los 2 años, niñez desde los 3 años hasta los 12 años, adultez temprana desde los 21 hasta los 40 años y adultez desde los 40 años.
- **Distribución en el cuerpo:** Focal que solo involucra una parte del cuerpo. Segmental que envuelve 2 o más partes contiguas del cuerpo. Multifocal que envuelve 2 o más partes del cuerpo no contiguas, **generalizada cuando involucra el tronco y al menos 2 otros lugares del cuerpo**. Hemidistonia cuando involucra más regiones, pero limitadas a un lado del cuerpo.
- **Patrón temporal:** El curso de la enfermedad puede ser estático o progresivo. En cuanto a la variabilidad puede ser persistente, específica una acción, diurna o paroxismal.
- **Características asociadas:** El movimiento puede estar aislado o asociado a otro desorden del movimiento. Además, puede presentar otras manifestaciones neurológicas sistémicas.

Las categorías etiológicas para su clasificación son:

- **Patología del sistema nervioso:** evidencia de degeneración (anormalidad progresiva estructural, como pérdida neuronal). Evidencia de lesiones estructurales. Sin evidencia de degeneración o lesiones estructurales.
- **Forma hereditaria, adquirida o idiopática:** De origen genético (autosómico dominante, recesivo, recesivo ligado a cromosoma X o mitocondrial). Adquirido (cerebrovascular, daño cerebral perinatal, daño cerebral traumático, infección, drogas, tóxicos, neoplásicos y psicogénicos). Idiopáticos (sin causa conocida) puede ser esporádico o hereditario.

6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Tratamiento farmacológico

Muchos agentes orales han sido usados para el tratamiento de la distonía, pero ellos no han sido extensivamente estudiados en ensayos controlados rigurosos. La evidencia disponible sugiere que muchas drogas benefician a una proporción de pacientes con distonía.

Inyecciones de toxina botulinum

La toxina botulínica (BoNT) es una potente neurotoxina producida por *Clostridium botulinum* que causa debilidad muscular regional a través de su acción como una endopeptidasa de zinc que escinde proteínas específicas implicadas en la fusión vesicular. La aplicación de esta toxina reduciría la hiperactividad muscular asociada a esta condición de salud.

Cirugía

El tratamiento quirúrgico está reservado para pacientes con distonía grave que no reciben tratamiento con agentes farmacológicos e inyecciones de BoNT. El pilar del tratamiento quirúrgico es la estimulación del microelectrodo profundo del cerebro del segmento interno del globus.



7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

La estimulación cerebral profunda estimula eléctricamente el cerebro, mediante un dispositivo, similar a un marcapaso, que genera pulsos eléctricos que son transmitidos a través de electrodos, los cuales se implantan quirúrgicamente en la zona interna del “globus pallidus” (1). Este tratamiento no es curativo, del mismo modo que los medicamentos, solo disminuyen los síntomas.

En la literatura se indica que este tratamiento está reservado para pacientes con distonía severa, que no respondan al tratamiento farmacológico y a las inyecciones de toxina botulínica (10–17). A pesar de no ser un tratamiento experimental, no se tiene certeza del modo de acción, por lo cual existen diferentes hipótesis sobre su funcionamiento. La primera es la hipótesis inhibitoria, la cual reduciría la actividad neuronal próxima a los electrodos. La hipótesis exitatoria establece que mediante la excitación de la zona circundante se espera la supresión de la actividad anormal. Finalmente, la hipótesis disruptiva, establece que la estimulación bloquearía los estímulos neuronales aberrantes en el circuito ganglio cortico basal produciendo una disociación entre las neurona aferente y eferente. El mecanismo más probable es una combinación de distintos efectos.

Registro e Indicación

Actualmente, este tipo de dispositivo de registro sanitario en Chile. Sin embargo, este dispositivo se encuentra indicado para pacientes con enfermedad de Parkinson en agencias de alto nivel.

Presentaciones

Dispositivo electrónico, similar a un marcapaso, que se implanta mediante de una cirugía.

Existen dos tipos de dispositivos:

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

Laboratorio

En este caso, dado que es un dispositivo médico, los fabricantes a nivel mundial son Medtronic, Inc; St.Jude Medical, Inc y BostonScientific Corporation. Hasta el momento solo Medtronic se encuentra en nuestro país.

Posología

No aplica.

8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Pertinencia de la indicación

El estimulador cerebral cuenta con autorización de la FDA para pacientes con distonía. En Chile, este tipo de dispositivos médicos no poseen obligatoriedad de registro.

De acuerdo a esto, el dispositivo para la ECP cumple con el criterio de pertinencia de la indicación.

Seguridad

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

El perfil de seguridad para este dispositivo se adjunta en el Anexo de Seguridad, el cual es extraído de la información reportada en las distintas investigaciones realizadas desde el año 2006 hasta la fecha que referencian los efectos adversos (La información contenida en este anexo corresponde a la reportada en Informe de Tecnología Sanitaria “Estimulación cerebral profunda en trastornos neurológicos y psiquiátricos” de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones (18)). Esto debido a que, en documentos de agencias internacionales como la ficha técnica de la EMA, no se encontraron reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización de este dispositivo.

De acuerdo a esto, el dispositivo para la ECP cumple con el criterio de seguridad.

Umbral

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

De acuerdo a esto, el dispositivo para la ECP evaluado cumple con el criterio de umbral.

Disponibilidad del Fondo

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

El impacto presupuestario del ECP para este grupo de pacientes varía entre \$450 y \$650 millones para el primer año, lo que no sobrepasaría la disponibilidad del fondo.

El impacto presupuestario de los tratamientos incluidos en esta evaluación es analizado en más detalle en la sección Análisis Económico de este informe.

9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Esta sección evalúa la eficacia del ECP para el tratamiento de la distonía generalizada.

Resultados de la búsqueda de evidencia

La información presentada fue extraída de 3 revisiones sistemáticas relevantes para la pregunta formulada, las que fueron publicadas entre los años 2006 y 2017, que evaluaron el uso de ECP para pacientes con distonía (19-21). La tabla 1 describe las características de los estudios primarios incluidos.

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada.

| | |
|---|--|
| Cuál es la evidencia. (Véase matriz de evidencia en Epistemonikos en Figura 1) | Tres revisiones sistemáticas publicadas entre los años 2006 y 2017 (19–21), que incluyen 2 Ensayos Controlados Aleatorizados (ECAs) (22-23). |
| Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios | Pacientes con distonía cervical refractaria a medicación (22) y pacientes con distonía primaria general o segmentada. |
| Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios | Estimulación Cerebral Profunda – Sham Stimulation (control) |
| Qué tipo de desenlaces se midieron | Escala Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale Escala Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale |
| Financiamiento de los estudios | Los estudios incluidos fueron financiados por Medtronic y Merz Pharmaceuticals. |

ECA: Ensayo Controlado Aleatorizado; ECP: Estimulación Cerebral Profunda.

Resumen de resultados

En las 3 revisiones sistemáticas utilizadas, se reportaron 2 Ensayos Controlados Aleatorizados (ECAs) que comparaban el uso de ECP contra placebo (sham stimulation) en pacientes con distonía.

En los desenlaces seleccionados, se utilizan diversas escalas que tienen relevancia clínica en esta patología. Estas son:

- Escala Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale. Esta escala se compone de dos subescalas: movimiento y discapacidad. El componente de movimiento se basa en examen del paciente por parte de un clínico. Por su parte, el componente de discapacidad es el reporte del propio paciente sobre su desempeño en actividades de la vida diaria
- Escala Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS). El puntaje de severidad de TWSTRS (una medida de la severidad de los síntomas) es la suma de las puntuaciones individuales para la máxima desviación distónica de la cabeza a lo largo de los tres ejes espaciales, la duración, el efecto de los tricks sensoriales, el nivel de desplazamiento del hombro, el rango activo del movimiento de la cabeza y el tiempo en que la cabeza puede mantenerse en una posición neutral.

A continuación, se presenta en la tabla 2 el resumen de la evidencia sobre la efectividad de ECP en pacientes con distonía, evaluando la certeza en la evidencia de acuerdo a la metodología GRADE.

Figura 1. Matriz de Evidencia de Epistemonikos

10 References (7 Primary studies) [Studyfy](#)

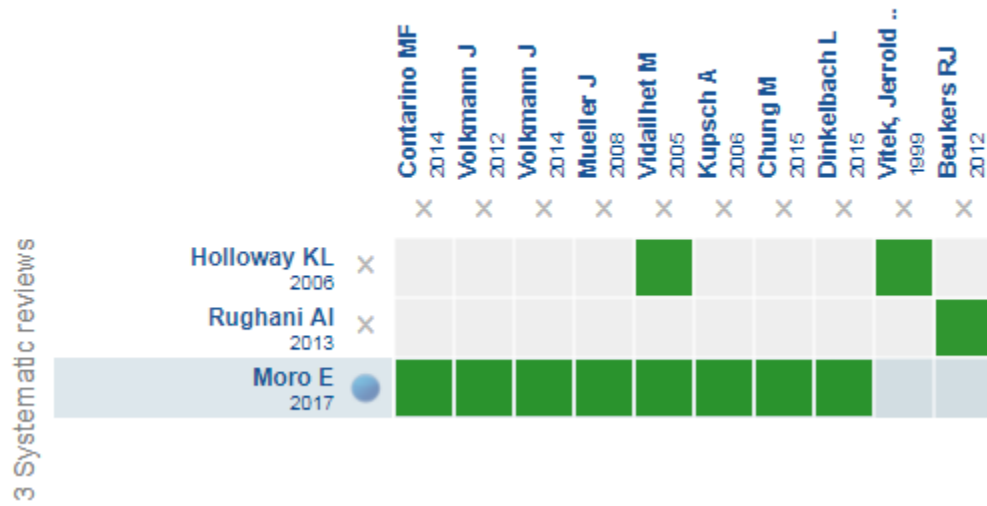


Tabla 2. Resumen de evidencia para ECP en pacientes con Distonía

| Resultado | Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios) | Efectos absolutos anticipados (95% CI) | | | Certainty | Qué pasa |
|---|--|---|---|--|--|---|
| | | Sin Estimulación Cerebral Profunda | Con Estimulación Cerebral Profunda | Diferencia | | |
| Escala BFMDRS de movimiento a los 3 meses | NA Nº de participantes : 40 (1 ECA) | La media en la escala BFMDRS es 31.1 | La media en la escala BFMDRS es 24.5 | MD 6.6 menor (21.11 menor a 7.91 más alto.) | ⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c} | Es incierto si la estimulación cerebral profunda tendría un resultado diferente en relación a la escala BFMDRS de movimiento a los 3 meses. La certeza en la evidencia es muy baja. |
| Escala TWSTRS de severidad a los 3 meses | NA Nº de participantes : 62 (1 ECA) | La media en la escala TWSTRS es 19.6 | La media en la escala TWSTRS es 14.7 | MD 4.9 menor (7.12 menor a 2.68 menor) | ⊕⊕⊕○ MODERADO ^b | La estimulación cerebral profunda probablemente reduce el puntaje de la escala de severidad TWSTRS a los 3 meses. La certeza en la evidencia es moderada. |

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). El riesgo en el grupo sin la intervención está basado en el riesgo del grupo control de los estudios incluidos.

CI: Intervalo de confianza ;**ECA:** Ensayo Controlado Aleatorizado **MD:** Diferencia media **NA:** No aplica; **BFMDRS:** Escala Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale **TWSTRS:** Escala Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale.

a. Estudio con posible sesgo de selección, además de que el personal que realizó el estudio no fue ciego (riesgo de sesgo)

b. Tamaño de muestra pequeño (imprecisión)

c. Intervalo de confianza ancho (imprecisión)



Consideraciones Adicionales

Los desenlaces que fueron incluidos en este resumen son aquellos considerados como críticos en la toma de decisión por los autores de esta síntesis y que corresponden a los outcomes primarios de los ensayos aleatorizados considerados.

Por último, todos los estudios contemplados en esta síntesis son ECAs. Al respecto, se encontraron estudios observacionales que fueron reportados en revisiones sistemáticas pero que no fueron considerados en esta revisión dada la existencia de estudios aleatorizados (24-29).



10. ANÁLISIS ECONÓMICO

Resultados y descripción de la evidencia encontrada

Se realizó un estudio prospectivo con 26 pacientes con ECP para el tratamiento de la distonía (30). A partir de éste, se realizó un análisis de costo-utilidad utilizando el cuestionario Euroquol (EQ-5D). Se identificaron 3 categorías de recursos: evaluación preoperatoria, cirugía y seguimiento postoperatorio que fueron valorados en canastas y reportados en libras del año 2003 durante un periodo de 2 años (horizonte de tiempo del estudio).

No se explicita el modelo de decisión utilizado, sin embargo, el estudio se limita a reportar los costos directos incurridos por los pacientes y los resultados de las encuestas de calidad de vida. Los costos y las utilidades incrementales fueron calculadas comparando los mismos pacientes antes y después de la intervención durante un período de 2 años, por lo que no proyectaron los costos a lo largo de la vida del paciente. No realizaron análisis de sensibilidad de las variables utilizadas.

Se encontró poca evidencia de evaluaciones económicas sobre el ECP en pacientes con distonía. La metodología utilizada en este único estudio reportado (30) en este informe no se apega a las recomendaciones de la guía metodológica del Ministerio de Salud para evaluaciones económicas. Además, el estudio tiene un horizonte de tiempo de 2 años, que no permite proyectar, por ejemplo, los beneficios totales de la intervención, la tasa de respuesta o falla luego de 2 años de tratamiento o el recambio del generador de impulsos y su batería, entre otros.

Debido a la incertidumbre que aun genera esta intervención alrededor de sus resultados, se recomienda que todos los pacientes a ser considerados para la cirugía de implante deben ser discutidos por un equipo multidisciplinario. Este equipo debe creer que el paciente obtendría un beneficio significativo, es decir, recuperar las funciones perdidas y restaurar la independencia.

Resultados

La utilidad incremental definida como la diferencia entre los promedios de los resultados EQ-5D antes y después de la intervención fue de 0,47. Asumiendo que hay un beneficio sostenido del tratamiento, esto proporciona una ganancia de 0.94 QALYs en los 2 años que midió el estudio. El costo resultante que emplea el costo total de la cirugía da un valor de £33.980 por QALY ganado (ver Tabla 3).

Tabla 3. Costo-beneficio expresado como costo total por QALY ganado.

| | |
|---|---------|
| Utilidad pre-tratamiento (EQ-5D) | 0,29 |
| Utilidad post-tratamiento (EQ-5D) | 0,76 |
| Utilidad incremental | 0,47 |
| Asumiendo beneficios sostenidos por 2 años. QALYS incrementales ganados. | 0,94 |
| Costo total de la cirugía | £31.942 |
| Costo total por QALY | £33.980 |

El estudio concluye que la intervención en pacientes con distonía, a pesar de ser un tratamiento costoso, se compara favorablemente a las terapias que se utilizan comúnmente para esta condición.

Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria

Canadá, CADTH: Basado en guías y recomendaciones de sociedades científicas se recomienda el uso del ECP para pacientes con distonía. Sin embargo, se explicita que la gravedad de los síntomas puede progresar con el tiempo luego de la intervención (31).

Inglaterra, NICE: recomienda el ECP para pacientes con distonía por múltiples causas, entre las que se encuentran enfermedades neurológicas, esclerosis múltiple y distonía primaria generalizada (32).

Acuerdos de riesgo compartido

Fue posible identificar en Australia un programa de financiamiento cubierto por el seguro de salud para poder crear evidencia que permitiera disminuir la incertidumbre que genera esta intervención en relación a la seguridad, eficacia y costo al largo plazo para pacientes con Parkinson (33).

Para el caso de Chile, Medtronic entrega los programadores clínicos a los neurólogos que realizarán el seguimiento de los pacientes. Además, asistirá a los controles de pacientes para asegurar que la programación se realice correctamente, desde el punto de vista de la utilización de la programación. Por otro lado, se entregará el soporte de asistencia intraoperatoria por especialistas clínicos debidamente capacitados. Por último, Medtronic realizará sesiones de capacitación a cada paciente para que aprendan a manejar el programador de paciente. Todos estos servicios se ejecutarán sin costo extra.

Precio Máximo Industrial

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

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

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

Impacto Presupuestario

Actualmente no existen datos de la prevalencia e incidencia de esta condición en Chile. El Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) del Ministerio de Salud reporta 167 egresos hospitalarios en el año 2014. Sin embargo, no es posible conocer con certeza cuántos de estos corresponden a distonía generalizada. Internacionalmente se estima que la población con distonía varía alrededor de 15,2/100.000 habitantes (34). De estos, 0,44 /100.00 hab., tendrían diagnóstico de distonía generalizada, lo que extrapolado a la población en Chile serían aproximadamente 82 paciente (35). Sin embargo, de acuerdo a la opinión de expertos, en Chile existirían entre 20 a 30 casos anuales con distonía susceptible a recibir este tratamiento.

El costo del dispositivo incluyendo electrodo de neuro estimulación y batería recargable para la población objetivo (30 pacientes) sería de \$622.163.535 (Tabla 4, la estimación fue realizada con un precio base ofrecido por proveedor de \$17.255.000 sin IVA). En el caso del dispositivo recargable, el proveedor (Medtronic) asegura una vida útil de 9 años, debiendo recambiarse el dispositivo una vez transcurrido ese tiempo. De esta forma, el costo del recambio es de aproximadamente \$ 14.042.000.

Cabe destacar que la inversión necesaria que permite adquirir el marco estereotáxico y software de planeación requeridos para poder llevar a cabo la cirugía es de aproximadamente \$ 144.000.000. Sin embargo, se conoce que esta inversión ya ha sido llevada a cabo en el sector público y privado.

Tabla 4. Impacto presupuestario dispositivo recargable

| Año | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
|---------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Precio dispositivo | \$20.738.785 | \$21.360.948 | \$22.001.776 | \$22.661.830 | \$23.341.685 |
| Total | \$622.163.535 | \$106.804.740 | \$110.008.882 | \$113.309.149 | \$116.708.423 |



11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Nombre Patología: Distonía Generalizada

Garantía: Dispositivo Estimulador cerebral profunda (DBS).

Población Bajo Control: 20 casos adultos, 10 casos niños

Especialidades requeridas: Neurocirugía, Neurología, Neuropediatría, Anestesiista, Medicina Física y Rehabilitación.

Equipo Profesional de Apoyo: Equipo de Rehabilitación.

Exámenes Asociados: Resonancia Nuclear Magnética de Cerebro, TAC, exámenes laboratorio preoperatorio.

Otros Requerimientos: Cambio de pila de Electro estimulador, cada 10 años.

Red de atención Potencial

Red Pública:

- Hospital San Borja Arriarán, Servicio de Salud Metropolitano Central, disponen de marco estereotáxico y software de planeación, Recurso Humano capacitado. Han desarrollado casos.
- Hospital Carlos Van Buren, Servicio de Salud Valparaíso –San Antonio disponen de marco estereotáxico, software de planeación y de equipo de microregistro y Recurso Humano capacitado. No han desarrollado la cirugía.
- Hospital de Neurocirugía, Servicio de Salud Oriente disponen de 2 marcos estereotáxico, software de planeación y Recurso Humano capacitado. No han desarrollado la cirugía

Red Privada:

- Clínica Dávila
- Clínica Alemana

Conclusión

Es un Problema de Salud que Redes recomienda su implementación especialmente en casos pediátricos, por el gran impacto sanitario que representa para los pacientes, la costo efectividad, y el menor número de casos.

Los usuarios actualmente diagnosticados con Distonía generalizada primaria, se caracterizan por presenta trastornos del movimiento involuntarios en tronco y extremidades que limitan totalmente el desarrollo de actividades de la vida diaria, generando alta dependencia y dolor. La edad de inicio es en general en etapas infante juvenil y menos frecuentes en adulto, siendo criterio de inclusión de edad 7 años mínimo para implante de DBS.

El tratamiento de primera línea es la terapia con estimuladores cerebrales profundos, la cual ha demostrado ser altamente eficaz, eficiente y es aprobada por FDA, mejorando el pronóstico de la

enfermedad e interviene favorablemente en la calidad de vida de los usuarios logrando su autovalencia.

Actualmente en Chile existen establecimientos que cuentan con equipos necesarios y Recurso Humano Capacitado para realizar esta técnica.



12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

Repercusiones Éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia del estimulador cerebral profundo, 2 estudios no reportan información respecto de posibles conflictos de interés, 2 estudios reportan apoyo de la Dystonia Medical Research Foundation, un estudio declara no tener conflicto de interés, y en un estudio se declara que uno de los autores recibió financiamiento por parte de UCB Calltech, Roche/Chugai, Pfizer, Abbvie, Merck, Menarini and Ellilly para asistir a conferencias y también recibió honorarios por conferencias relacionadas con actividades de dichos laboratorios.

Respecto a la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en la evaluación económica, el estudio incorporado en la evaluación económica contó con financiamiento del Medical Research Council de Reino Unido.

Repercusiones Sociales

Dado que los pacientes con distonía tratados con ECP responden de buena manera, teniendo una mejoría en su capacidad funcional y calidad de vida, esto tendría impacto en el desarrollo de los pacientes en las distintas etapas de la vida. En la infancia y adolescencia, facilitaría su continuidad en el sistema escolar, y en la edad adulta podría permitir que pueda insertarse en el mercado laboral. Sin embargo, el progreso clínico de la enfermedad y las complicaciones asociadas al ECP (por ejemplo, infecciones, ruptura de cables, mantenimiento del dispositivo) podrían complicar igualmente los beneficios sociales mencionados.

Por otra parte, debido a que podría aumentar la autonomía de algunos pacientes, el apoyo requerido por familiares u otras redes de apoyo podría disminuirse, lo que tendría un impacto en su entorno social.

En ese contexto, dado que la evidencia científica muestra que existen algunos subgrupos donde la eficacia del ECP sería mayor, dichos pacientes podrían ver estos beneficios sociales en mayor magnitud.

Repercusiones Jurídicas

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para este dispositivo, desde el año 2012 a abril de 2017, no se registran acuerdos extracontractuales, ni litigios.

Respecto a la oferta económica, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 “Análisis Económico” de esta evaluación, la oferta del producto se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento

que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que *“La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley N° 19.886 y el Título VIII de la ley.”*

Por otra parte, cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Respecto de la posible adquisición que deba efectuar la CENABAST, considerando que este tipo de dispositivos no requiere de registro o autorización sanitaria en Chile, es dable señalar que las bases de licitación debieran considerar, entre otros, las certificaciones de calidad y registro en autoridades regulatorias de alta vigilancia sanitaria. Asimismo, se deben considerar aspectos como la asistencia técnica, capacitación, etc.

Por último es dable agregar que, conforme al análisis efectuado al presente informe, éste se ajusta a derecho.



13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

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

14. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera favorable, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio.



REFERENCIAS

1. Greene P, Kang U, Fahn S. Spread of symptoms in idiopathic torsion dystonia. *Mov Disord* [Internet]. 1995;10(2):143–52.
2. Duarte G, Rodrigues F, Prescott D, Ferreira J, Costa J. Deep brain stimulation for dystonia (Protocol) [Internet]. Lisboa; 2016.
3. Albanese A, Bhatia K, Bressman S, DeLong M, Fahn S, Fung V, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* [Internet]. 2013;28(7):863–73.
4. Steeves T, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* [Internet]. 2012;27(14):1789–96.
5. Saunders-Pullman R, Soto-Valencia J, Costan-Toth C, Shriberg J, Raymond D, Derby C, et al. A new screening tool for cervical dystonia. *Neurology* [Internet]. 2005;64(12):2046–9.
6. Bressman S, Raymond D, Wendt K, Saunders-Pullman R, De Leon D, Fahn S, et al. Diagnostic criteria for dystonia in DYT1 families. *Neurology* [Internet]. 2002;59(11):1780–2.
7. Klein C, Ozelius L. Dystonia: clinical features, genetics, and treatment. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2002;15(4):491–7.
8. Logroscino G, Livrea P, Anaclerio D, Aniello M, Benedetto G, Cazzato G, et al. Agreement among neurologists on the clinical diagnosis of dystonia at different body sites. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2003;74(3):348.
9. Albanese A, Barnes M, Bhatia K, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser T, et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* [Internet]. 2006;13(5):433.
10. Aytan J, Bukhari MAS. Use of biologics in SLE: a review of the evidence from a clinical perspective. *Rheumatology*. Oxford University Press; 2015;55(5):775–9.
11. Wei L, Liang Y, Zhao Y, Liang H, Qin D, She M. Efficacy and safety of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Clin Ther*. Elsevier; 2016;38(5):1134–40.
12. Specchia ML, De Waure C, Gualano MR, Doria A, Turchetti G, Pippo L, et al. Health technology assessment of belimumab: a new monoclonal antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Biomed Res Int*. Hindawi Publishing Corporation; 2014;2014.
13. Borba HHL, Wiens A, de Souza TT, Correr CJ, Pontarolo R. Efficacy and safety of biologic therapies for systemic lupus erythematosus treatment: systematic review and meta-analysis. *BioDrugs*. Springer; 2014;28(2):211–28.
14. Yuen HK, Cunningham MA. Optimal management of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ther Clin Risk Manag*. Dove Press; 2014;10:775.

15. Kandala N-B, Connock M, Grove A, Sutcliffe P, Mohiuddin S, Hartley L, et al. Belimumab: a technological advance for systemic lupus erythematosus patients? Report of a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. British Medical Journal Publishing Group; 2013;3(7):e002852.
16. Wiglesworth AK, Ennis KM, Kockler DR. Belimumab: a BLYS-specific inhibitor for systemic lupus erythematosus. *Ann Pharmacother*. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA; 2010;44(12):1955–61.
17. NICE. Interventional procedure overview of deep brain stimulation for tremor and dystonia (excluding Parkinson's disease). 2006.
18. Perestelo-Perez L, Rivero-Santana A, Serrano-Perez P, Panetta J. Estimulación Cerebral Profunda en trastornos neurológicos y psiquiátricos. 2013.
19. Holloway KL, Baron MS, Brown R, Cifu DX, Carne W, Ramakrishnan V. Deep Brain Stimulation for Dystonia: A Meta-Analysis. *Neuromodulation Technol Neural Interface* [Internet]. 2006 Oct;9(4):253–61. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1525-1403.2006.00067.x>
20. Rughani AI, Lozano AM. Surgical treatment of myoclonus dystonia syndrome. *Mov Disord* [Internet]. 2013 Mar;28(3):282–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.25326>
21. Moro E, LeReun C, Krauss JK, Albanese A, Lin J-P, Walleser Autiero S, et al. Efficacy of pallidal stimulation in isolated dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* [Internet]. 2017 Apr;24(4):552–60. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ene.13255>
22. Volkmann J, Mueller J, Deuschl G, Kühn AA, Krauss JK, Poewe W, et al. Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet Neurol*. Elsevier; 2014;13(9):875–84.
23. Kupsch A, Benecke R, Müller J, Trottenberg T, Schneider G-H, Poewe W, et al. Pallidal Deep-Brain Stimulation in Primary Generalized or Segmental Dystonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Nov 9 [cited 2017 Mar 2];355(19):1978–90. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa063618>
24. Chung M, Han I, Chung S-S, Jang D-K, Huh R. Effectiveness of selective peripheral denervation in combination with pallidal deep brain stimulation for the treatment of cervical dystonia. *Acta Neurochir (Wien)*. Springer; 2015;157(3):435–42.
25. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto J, Krystkowiak P, Benabid A, Cornu P, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2005;352(5):459. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=15689584>
26. Contarino MF, Van Den Munckhof P, Tijssen MAJ, de Bie RMA, Bosch DA, Schuurman PR, et al. Selective peripheral denervation: comparison with pallidal stimulation and literature review. *J Neurol*. Springer; 2014;261(2):300–8.
27. Dinkelbach L, Mueller J, Poewe W, Delazer M, Elben S, Wolters A, et al. Cognitive outcome of pallidal deep brain stimulation for primary cervical dystonia: One year follow up results of a

- prospective multicenter trial. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2015 Aug;21(8):976–80. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S135380201500245X>
28. Vitek JL, Evatt M, Zhang J, Chockkran V, DeLong MR, Triche S, et al. Pallidotomy and deep brain stimulation as a treatment for dystonia. *Neurology*. 1999;52(6):A294.
 29. Beukers RJ, Contarino MF, Speelman JD, Schuurman PR, Booij J, Tijssen MAJ. Deep Brain Stimulation of the Pallidum is Effective and Might Stabilize Striatal D2 Receptor Binding in Myoclonus–Dystonia. *Front Neurol. Frontiers Media SA*; 2012;3.
 30. J. Yianni, A. L. Green, E. McIntosh, R. G. Bittar, C. Joint, R. Scott, R. Gregory, P. G. Bain, y T. Z. Aziz, “The Costs and Benefits of Deep Brain Stimulation Surgery for Patients with Dystonia: An Initial Exploration”, *Neuromodulation Technol. Neural Interface*, vol. 8, n° 3, pp. 155–161, jul. 2005
 31. CADTH. Deep Brain Stimulation for Parkinson’s Disease and Neurological Movement Disorders: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines. 2010.
 32. Guidance and guidelines. NICE. Deep brain stimulation for tremor and dystonia (excluding Parkinson’s disease). NICE; 2006.
 33. McCabe C. Funding the Unfundable: Mechanisms for Managing Uncertainty in Decisions on the Introduction of New and Innovative Technologies into Healthcare Systems. *Pharmacoeconomics*.
 34. Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol*. 2000 Oct;247(10):787–92.
 35. Steeves T, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2012;27(14):1789–96.
 36. Kupsch A, Benecke R, Müller J, Trottenberg T, Schneider G-H, Poewe W, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *The New England Journal of Medicine*. 2006 Nov 9;355(19):1978–90.
 37. Mentzel CL, Tenback DE, Tijssen M a J, Visser-Vandewalle VERM, van Harten PN. Efficacy and safety of deep brain stimulation in patients with medication-induced tardive dyskinesia and/or dystonia: a systematic review. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2012 Nov;73(11):1434–8.
 38. Koy A, Hellmich M, Pauls KAM, Marks W, Lin J-P, Fricke O, et al. Effects of deep brain stimulation in dyskinetic cerebral palsy: A meta-analysis. *Movement Disorders*. 2013 Apr 15;28(5):647–54.
 39. Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, Müller J, Kühn AA, Schneider G-H, et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurology*. 2012 Dec;11(12):1029–38.

ANEXO SEGURIDAD

Efectos Adversos

Kupsch et al. (2006) (24) encontraron a los 3 meses un 48% de pacientes que sufrieron algún EA (5 en el grupo de ECP y 3 en el de control), y el 8% del total padeció algún EA grave que requirió hospitalización. Entre los 6 meses a 5 años de seguimiento, el 84% de los pacientes presentaron algún efecto adverso. Entre los graves, los más comunes se relacionaron con complicaciones en el dispositivo de estimulación, seguidos de infecciones subcutáneas. Todos los EAs graves se resolvieron sin secuelas. Entre los EAs no graves, la disartria fue el más frecuente, aunque fue calificada como leve por la mayoría de los pacientes y se resolvió con reprogramación de la estimulación. Todos los EAs acontecidos en los primeros 3 meses y el 66% de los observados posteriormente fueron desarrollados por pacientes con distonía generalizada, mientras que la mayoría de casos de disartria ocurrieron en paciente con distonía segmental.

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

Koy et al. (2013) (26) encontraron, entre los EAs que pudieron ser inequívocamente atribuidos a pacientes con parálisis cerebral, 13 pacientes que sufrieron los siguientes EAs: rotura del dispositivo de estimulación, letargia, empeoramiento de la distonía, infección, disartria, hemiparesia, dolor subclavicular y mielopatía cervical.

Efectos psiquiátricos

Kupsch et al. (2006) (23) observaron mayores reducciones del nivel de depresión (BDI), ansiedad (BAI) y salud mental general (BPRS) en el grupo de ECP, aunque en ningún caso estos valores alcanzaron la significación estadística. En el análisis pre-post a los 6 meses para toda la muestra, no hubo cambios significativos en la escala de demencia Mattis, BAI ni BPRS, pero sí una mejoría en BDI (31.5%, $p=0.008$) que se mantuvo estable a los 3 y 5 años (27).

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