

Efectividad y seguridad de la estimulación cerebral profunda en el Trastorno Obsesivo Compulsivo grave y resistente

Janet Puñal Riobóo
María del Carmen Maceira Rozas
Yolanda Triñanes Pego
Patricia Gómez Salgado

CT2026/01

CONSULTAS TÉCNICAS



XUNTA
DE GALICIA

XUNTA DE GALICIA

Consellería de Sanidad, Servicio Gallego de Salud

Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en
Salud

AUTORÍA

Janet Puñal Riobóo. *Técnica. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t*

María del Carmen Maceira Rozas. *Técnica. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t*

Yolanda Triñanes Pego. *Técnica. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t*

Patricia Gómez Salgado. *Técnica. Universidade de Santiago de Compostela*

DIRECCIÓN AVALIA-T

Maria José Faraldo Vallés. *Jefa de Servicio. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t*

DOCUMENTALISTA

Beatriz Casal Acción. *Documentalista. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t.*

Santiago de Compostela, 2026

Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud

Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t

Efectividad y seguridad de la estimulación cerebral profunda en el Trastorno Obsesivo Compulsivo grave y resistente

Janet Puñal Riobóo

María del Carmen Maceira Rozas

Yolanda Triñanes Pego

Patricia Gómez Salgado

Para citar este documento:

Puñal Riobóo J, Maceira Rozas MC, Triñanes Pego Y, Gómez Salgado P. **Efectividad y seguridad de la estimulación cerebral profunda en el Trastorno Obsesivo Compulsivo grave y resistente**. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; 2026. Informe N°.: CT2026/01.

Este trabajo forma parte del proyecto *"Strengthening decision-making capacity in the Spanish Health System through living evidence: An innovative framework"*. Este proyecto tenía como objetivo producir múltiples revisiones sistemáticas vivas paralelas relevantes para informar las decisiones, siguiendo los estándares más altos de calidad en la producción de síntesis de evidencia. Ese marco se ha adaptado para producir esta consulta técnica sobre el papel de la estimulación cerebral profunda en el trastorno obsesivo compulsivo grave y refractario.

La Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t, agradece a María Ximena Rojas, Andrés Gempeler y Ariadna Auladell Rispau su trabajo de asesoría en esta Consulta Técnica. Asimismo, agradecer la contribución del grupo de investigación del Programa Living Evidence to Inform Health Decisions y del equipo metodológico de la Fundación Epistemonikos al desarrollo de este proyecto.

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t, agradece a **Cristina V Torres Díaz** neurocirujana del servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario la Princesa, Madrid, como representante de SENEC (Sociedad Española de Neurocirugía), a **José Manuel Menchón Magriñá** psiquiatra del Hospital Universitario Bellvitge, Barcelona en representación de la SEPSM (Sociedad Española de Psiquiatría y Salud Mental), a **Luisa Fernanda Peleteiro Pensado** psiquiatra F.E.A. de Hospital Psiquiátrico Santiago de Compostela y a **Manuel Arrojo Romero** psiquiatra y Coordinador asistencial de salud mental del Servicio Gallego de Salud, por su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la **Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t**, sin que la colaboración de los asesores ni de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Declaración de intereses: los autores y revisores declaran que no ha existido ningún tipo de conflictos de interés en la elaboración de este documento.

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

INDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
LISTA DE TABLAS	9
LISTA DE FIGURAS	10
RESUMEN.....	11
RESUMO.....	14
SUMMARY.....	17
JUSTIFICACIÓN.....	20
1 INTRODUCCIÓN.....	21
1.1 La patología.....	21
1.1.1 Carga de la enfermedad.....	21
1.1.2 Características de la enfermedad	21
1.1.3 Diagnóstico y valoración de la gravedad y la respuesta al tratamiento.....	21
1.1.4 Tratamiento.....	24
1.2 Descripción de la tecnología: Dispositivos de Estimulación Cerebral Profunda.....	24
1.2.1 Procedimiento y componentes.....	25
1.2.2 Regulación: certificación de dispositivos.....	25
1.2.3 Recomendaciones en guías de práctica clínica	25
1.2.4 Indicaciones y contraindicaciones	28
1.2.5 Infraestructura y personal.....	28
2 ALCANCE Y OBJETIVO	30
2.1 Objetivo	30
2.2 Alcance	30
3 MÉTODOS.....	31
3.1 Pregunta de investigación PICOD.....	31
3.2 Protocolo.....	32
3.3 Estrategias de búsqueda bibliográficas.....	32
3.4 Criterio de selección de los estudios.....	33
3.5 Evaluación de la calidad y aplicabilidad de la evidencia.....	34
3.6 Marco de evidencia viva (<i>Living evidence synthesis</i>).....	34
3.7 Extracción de datos y síntesis de la evidencia	35
3.8 Metodología para la incorporación de la visión de los pacientes	35
4 RESULTADOS.....	36
4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica.....	36
4.2 Características de los estudios primarios incluidos	38
4.3 Resultados de efectividad	43

4.3.1 Gravedad del TOC y porcentaje de respondedores (escala Y-BOCS).....	43
4.3.2 Gravedad del TOC (escala CGI-S)	51
4.3.3 Calidad de vida	52
4.3.4 Funcionamiento (escala GAF).....	54
4.3.5 Función cognitiva	55
4.3.6 Satisfacción y perspectiva de los pacientes.....	58
4.4 Resultados de seguridad.....	58
4.5 Estudios en marcha	62
5 DISCUSIÓN	63
5.1 Discusión de los resultados clínicos	64
5.2 Limitaciones y fortalezas de la revisión sistemática	65
5.3 Necesidades de investigación.....	66
6 CONCLUSIONES.....	67
7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
ANEXOS	73
ANEXO A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	73
ANEXO B. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO	75
ANEXO C. PERFILES DE EVIDENCIA GRADE.....	93
ANEXO D. TABLAS DE EVIDENCIA	97
ANEXO E. ARTÍCULOS EXCLUIDOS	128
ANEXO F. TABLAS COMPLEMENTARIAS SOBRE EFECTIVIDAD CON LA ESCALA Y-BOCS ..	132
ANEXO G ESTUDIOS EN MARCHA.....	136

LISTA DE ABREVIATURAS

- AC:** comisura anterior (*anterior commissure*)
- ADAC:** Anxiety Disorder Association of Canada
- ALIC:** brazo anterior de la cápsula interna (*Anterior Limb of the internal capsule*)
- APA:** American Psychiatric Association
- BAP:** British Association of Psychopharmacology
- BNS:** Brazilian Neurosurgery Society
- CE:** *Conformité Européenne*
- CGI:** Escala de Impresión Clínica Global (*Clinical Global Impressions Scale*)
- CNS:** Congress of Neurological Surgeons
- DSM-III-TR:** Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Tercera Edición, Texto Revisado
- DSM-5-TR:** Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Quinta Edición, Texto Revisado
- ECP:** estimulación cerebral profunda
- EUA:** Estados Unidos de América
- FDA:** Food and Drug Administration
- GAF:** Evaluación Global del Funcionamiento (*Global Assessment of Functioning*)
- GPC:** guías de práctica clínica
- HSSP:** Harvard South Shore Program
- Hz:** hercio
- IRS:** inhibidores de la recaptación de serotonina
- ISRS:** Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
- N/A:** no aplicable
- NAc:** núcleo accumbens
- NICE:** National Institute for Health and Care Excellence
- NIMHANS:** National Institute of Mental Health and Neurosciences
- RMN:** resonancia magnética nuclear
- TAC:** tomografía Axial Computerizada
- TCC:** terapia cognitivo-conductual
- TOC:** trastorno obsesivo-compulsivo
- V:** voltio
- VC:** cápsula ventral (*Ventral capsule*)

VS: estriado ventral (*Ventral striatal*)

WFSBP: World Federation of Societies of Biological Psychiatry

WSSFN: World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery

Y-BOCS: Escala Yale-Brown para el Trastorno Obsesivo Compulsivo (*Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale*)

Y-BOCS-II: Escala Yale-Brown para el Trastorno Obsesivo Compulsivo, segunda versión (*Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, second edition*)

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Estadios de respuesta en el TOC.....	23
Tabla 2: Recomendaciones sobre ECP para TOC refractario en las GPC	26
Tabla 3: Pregunta de investigación PICOD	31
Tabla 4: Criterio de selección de estudios.....	33
Tabla 5: Características principales de los estudios incluidos	40
Tabla 6: Resultados de gravedad en la escala Y-BOCS y porcentaje de respondedores	44
Tabla 7: Perfil GRADE para la reducción de gravedad del TOC LB vs. ON (medida con Y-BOCS)	48
Tabla 8: Perfil GRADE para la reducción de gravedad del TOC ON vs. OFF (medida con Y-BOCS)	50
Tabla 9: Resultados de gravedad en la escala CGI	51
Tabla 10: Perfil GRADE para la reducción de gravedad del TOC medida con CGI	52
Tabla 11: Resultados de calidad de vida.....	53
Tabla 12: Perfil GRADE para la calidad de vida	53
Tabla 13: Resultados de funcionamiento	54
Tabla 14: Perfil GRADE para el funcionamiento evaluado con GAF.....	55
Tabla 15: Principales resultados sobre función cognitiva.....	56
Tabla 16: Perfil GRADE para la función cognitiva	57
Tabla 17: Eventos adversos en función de la causa	59
Tabla 18: Perfil GRADE para los eventos adversos en función de la cirugía, el dispositivo o la estimulación.....	60
Tabla 19: Eventos adversos en función de la gravedad.....	61
Tabla 20: Perfil GRADE para los eventos adversos en función de la gravedad	61
Tabla 21: Comparaciones consideradas en los estudios incluidos (anexo F)	132
Tabla 22: Principales resultados en línea base, estimulación simulada OFF y estimulación ECP ON (anexo F)	132
Tabla 23: Principales resultados en las comparaciones y dianas terapéuticas (anexo F)	134

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama de flujo de selección de revisiones	36
Figura 2: Matriz de evidencia generada en la plataforma Epistemonikos	37
Figura 3. Diagrama de flujo de estudios primarios y actualización.....	38
Figura 4: Gráfico de riesgo de sesgo: juicios de los autores de la revisión sobre cada elemento de riesgo de sesgo para cada estudio incluido.	42
Figura 5: Gráfico de riesgo de sesgo: juicios de los autores sobre cada elemento de riesgo de sesgo presentado como porcentajes en todos los estudios incluidos.	42
Figura 6: Forest plot del MA global para la comparación de gravedad del TOC LB vs. ON (medida con Y-BOCS)	47
Figura 7: Forest plot del análisis por subgrupos para la comparación de gravedad del TOC LB vs. ON por área cerebral (medida con Y-BOCS)	49
Figura 8: Forest plot del MA para la comparación de gravedad del TOC OFF vs ON (medida con Y-BOCS)	50
Figura 9: Forest plot del análisis por subgrupos para la comparación de gravedad del TOC OFF vs. ON por área cerebral (medida con Y-BOCS)	51

RESUMEN

Introducción:

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es una enfermedad neuropsiquiátrica frecuente que afecta gravemente a la calidad de vida. Los tratamientos de primera línea incluyen los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y terapia cognitivo-conductual, pero una proporción significativa de pacientes no responde adecuadamente. Para los casos graves y refractarios, se exploran opciones como la estimulación cerebral profunda (ECP) y otras terapias menos invasivas.

Objetivo:

Esta revisión sistemática tiene como objetivo proporcionar un resumen de la evidencia disponible sobre el papel de la ECP en personas con trastorno obsesivo-compulsivo grave y refractario.

Método:

Diseño

Se llevó a cabo una revisión sistemática en el marco de un proyecto de *Living Evidence Synthesis Baseline report*. En una primera fase, se elaboró la síntesis basal de la evidencia disponible. Posteriormente, se activó la monitorización continua de la evidencia con el objetivo de identificar estudios emergentes que hubieran aportado información relevante sobre cuestiones no resueltas en la síntesis basal y que justificaron la adopción de un enfoque de evidencia viva.

Búsqueda, cribado y selección de la evidencia científica

La búsqueda inicial se realizó en abril de 2023 para la elaboración de la síntesis basal. En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda de revisiones sistemáticas en la plataforma Epistemonikos, con el fin de identificar revisiones madre. Posteriormente, se realizó una búsqueda de estudios primarios en Epistemonikos database y PubMed. Esta última fue monitorizada de forma continua hasta noviembre de 2024, completándose un total de nueve monitorizaciones. Adicionalmente, cada tres meses se efectuaron búsquedas manuales de estudios en curso en los registros de ensayos clínicos de la plataforma International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) y en ClinicalTrials.gov.

Para la identificación, el cribado y la selección de los estudios se utilizó la plataforma *Living Overview of Evidence (LOVE)* de Epistemonikos. Los resultados se incorporaron a dicha plataforma donde tres revisoras evaluaron de manera independiente todos los títulos y resúmenes, con el apoyo de clasificadores automatizados que excluyeron las referencias con baja probabilidad de relevancia. En este informe se incluyeron revisiones sistemáticas y estudios primarios (ensayos clínicos aleatorizados, ECA) que evaluaron el uso de la ECP en pacientes con TOC grave y refractario.

La extracción de datos y la evaluación del riesgo de sesgo se realizaron por pares, utilizando instrumentos metodológicos validados. Las medidas de resultado consideradas relevantes para la toma de decisiones incluyeron la gravedad de la sintomatología, el porcentaje de respondedores, la calidad de vida, el funcionamiento, el efecto sobre la función cognitiva, la satisfacción y la perspectiva de los pacientes, así como los eventos adversos. La evidencia se sintetizó de acuerdo con el enfoque GRADE y se presenta en tablas de evidencia.

Resultados:

Las búsquedas recuperaron 75 RS y 12 ECA publicados posteriormente, que fueron volcadas a la plataforma L.OVE. Siguiendo los criterios de selección, 16 RS y 20 ECA (18 de ellos identificados a través de las RS) fueron consideradas potencialmente elegibles y se revisaron 45 textos completos. Por último, se incluyeron 12 ECA cruzados (112 pacientes) que evaluaron el uso de la ECP en comparación con el uso de la ECP simulada en pacientes con TOC grave y resistente.

La tasa de respuesta (pacientes con mejoría ≥ 35 % de puntuación en Y-BOCS) osciló entre el 10 y el 100 % ($n = 8$ estudios; 68 pacientes).

En cuanto al efecto en la gravedad, medido con la escala Y-BOCS, los resultados mostraron reducciones en la gravedad en la comparación línea base (LB) vs estimulación activa (ON) (7 estudios, 71 pacientes, $DM=10,93$ IC 95 %: de 7,18 a 14,67; $p < 0,00001$; $I^2 = 64$). Sin embargo, la comparación ON vs OFF resultó favorable a ON (7 estudios, 71 pacientes $DM = 7,23$ IC 95 %: de 4,23 a 10,24; $p < 0,00001$; $I^2 = 20$ %). En ambas comparaciones el nivel de evidencia fue baja.

Un único estudio ($n = 6$ pacientes) incluyó información sobre calidad de vida, encontrando solo diferencias con respecto a la estimulación simulada en el ítem sobre vitalidad de la escala SF-36. Asimismo, la variable de funcionalidad fue evaluada en un estudio ($n = 16$), encontrando disminuciones significativas tras la estimulación activa en comparación con la estimulación simulada. Seis estudios aportaron datos sobre funcionamiento cognitivo ($n = 51$), no se encontró efectos de la ECP en la mayoría de los dominios evaluados (memoria, atención, función ejecutiva, flexibilidad cognitiva, fluidez verbal y habilidad intelectual).

Diez estudios analizaron la frecuencia de eventos adversos en un total de 103 pacientes. Cuatro estudios ($n = 57$ pacientes) reportaron un total de 52 eventos adversos clasificados como graves (91,22 %). La frecuencia de eventos adversos relacionados con la cirugía o la implantación fue reportada en 6 estudios y osciló entre el 0 % hasta el 106,2 %. Cuatro estudios reportaron la frecuencia de eventos adversos relacionados con el dispositivo, que osciló del 10 % al 87,5 %. En cuanto a la frecuencia de eventos adversos asociados a la estimulación, fue reportada en 4 estudios y su frecuencia osciló del 37,5 % al 350 %. El nivel de evidencia para las variables de eventos adversos se calificó de muy bajo.

Discusión:

Este documento se solicitó para informar la inclusión de la ECP en el manejo del TOC grave y refractario en el Servizo Galego de Saúde. La síntesis de evidencia formó parte de un proyecto orientado a implementar un marco de evidencia viva para actualizar continuamente nuevos resultados disponibles. Se incluyeron 12 ensayos clínicos aleatorizados, la mayoría de reducido tamaño muestral ($n < 10$), con seguimiento medio de 18 meses y diseño cruzado.

Los resultados de esta revisión coinciden con estudios previos sobre la efectividad y seguridad de la ECP en el TOC grave y resistente, aunque la magnitud del efecto varía. Según los estudios revisados, la estimulación activa (ON) parece reducir la gravedad del TOC, observándose también una mejoría respecto a la LB. Mientras que la tasa de eventos adversos fue relevante, registrándose en algunos casos más de un evento adverso por paciente. En 4 estudios se reportaron los eventos adversos graves asociados a la ECP que alcanzaron tasas de alrededor del 90 %. La presente revisión confirma una alta heterogeneidad en la comparación LB vs ON ($I^2 = 64$ %) y variabilidad en respondedores (10–100 %), diferencias que pueden estar asociadas a los parámetros de aplicación de la ECP y el diseño de los estudios. Además, el posible efecto placebo o arrastre limita la atribución del beneficio exclusivamente a la ECP. Solo cuatro estudios aplicaron periodos adecuados de lavado. En conjunto, la ECP podría considerarse como opción terapéutica final antes de la neurocirugía ablativa, pero requiere una valoración individual y consentimiento informado.

La principal limitación de esta revisión es que, aunque se basa en ECA, muchos de ellos presentan alto riesgo de sesgo e imprecisión, además de una marcada heterogeneidad en diseño, dianas y parámetros de estimulación. El reducido tamaño muestral limita la generalización de los resultados y aumenta la incertidumbre sobre los efectos observados. No obstante, la revisión destaca por su solidez metodológica, con un protocolo registrado, revisión por pares, aplicación del enfoque GRADE y una búsqueda sistemática exhaustiva mediante la plataforma Epistemonikos, que minimiza la posibilidad de pérdida de estudios relevantes.

Se requiere desarrollar más estudios controlados que evalúen la eficacia y seguridad de la ECP, así como su comparación con otras alternativas terapéuticas como la estimulación magnética transcraneal o la cirugía ablativa. Es fundamental profundizar en la investigación de las dianas óptimas, los parámetros de estimulación y la personalización del tratamiento para cada paciente. Además, los futuros estudios deberían emplear medidas estandarizadas, incluir resultados centrados en la experiencia del paciente y contar con muestras más amplias, seguimientos prolongados y un reporte detallado de los eventos adversos.

Conclusiones:

Los resultados de esta revisión sistemática, basada en los ECA disponibles en la actualidad, son insuficientes para establecer el balance de beneficio-riesgo de la ECP en el TOC grave y resistente. Existe evidencia de baja o muy baja calidad, que sugiere que la ECP podría tener un efecto beneficioso, pero la tasa de eventos adversos es sustancial. Se necesitan ensayos más amplios y con adecuado diseño para determinar los efectos de la ECP en TOC grave y resistente.

RESUMO

Introdución:

O trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) é unha enfermidade neuropsiquiátrica frecuente que afecta gravemente a calidade de vida. Aínda que os tratamentos de primeira liña inclúen os inhibidores selectivos da recaptación de serotonina (ISRS) e abass terapia cognitivo-conductual, unha proporción significativa de pacientes non responde adecuadamente. Para os casos graves e refractarios, explóranse opcións como a estimulación cerebral profunda (ECP) e outras terapias menos invasivas.

Obxectivo:

Esta revisión sistemática ten como obxectivo proporcionar un resumo da evidencia dispoñible sobre o papel da ECP en persoas con trastorno obsesivo-compulsivo grave e refractario.

Método:

Deseño

Realizouse unha revisión sistemática no marco dun proxecto de *Living Evidence Synthesis Baseline report*. Nunha primeira fase elaborouse a síntese basal da evidencia dispoñible. Posteriormente, activouse a monitorización continua da evidencia co obxectivo de identificar estudos emerxentes que achegasen información relevante sobre cuestións non resoltas pola síntese basal e que xustificaron a adopción dun enfoque de evidencia viva.

Busca, cribado e selección da evidencia científica

A busca inicial realizouse en abril de 2023 para a elaboración da síntese basal. Nun primeiro momento, executouse unha busca de revisións sistemáticas na plataforma Epistemonikos, co fin de identificar revisións nai. Posteriormente, realizouse unha busca de estudos primarios en Epistemonikos database e PubMed. Esta última foi monitorizada de maneira continua ata novembro de 2024, completándose un total de nove monitorizacións. Ademais, cada tres meses leváronse a cabo buscas manuais de estudos en curso nos rexistros de ensaios clínicos da plataforma International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) e en ClinicalTrials.gov.

Para a identificación, o cribado e a selección dos estudos empregouse a plataforma *Living Overview of Evidence* (L.OVE) de Epistemonikos. Os resultados incorporáronse a esta plataforma, onde tres revisoras avaliaron de forma independente todos os títulos e resumos, co apoio de clasificadores automatizados que excluiron as referencias cunha baixa probabilidade de relevancia. Neste informe incluíronse revisións sistemáticas e estudos primarios (ensaios clínicos aleatorizados, ECA) que avaliaron o uso da ECP en pacientes con TOC grave e refractario.

A extracción de datos e a avaliación do risco de sesgo realizáronse por pares, empregando instrumentos metodolóxicos validados. As medidas de resultado consideradas relevantes para a toma de decisións incluíron a gravidade da sintomatoloxía, a porcentaxe de respondedores, a calidade de vida, o funcionamento, o efecto sobre a función cognitiva, a satisfacción e a perspectiva dos pacientes, así como os eventos adversos. A evidencia sintetizouse segundo o enfoque GRADE e preséntase en táboas de evidencia.

Resultados:

As procuras recuperaron 75 RS e 12 ECA publicados posteriormente, que foron envorcadadas á plataforma L.OVE. Seguindo os criterios de selección, 16 RS e 20 ECA (18 deles identificados a través das RS) foron consideradas potencialmente elixibles e revisáronse 45 textos completos. Por último, incluíronse 12 ECA cruzados (112 pacientes) que avaliaron o uso da ECP en comparación co uso da ECP simulada en pacientes con TOC grave e resistente.

A taxa de resposta (pacientes con melloría ≥ 35 % de puntuación en E-BOCS) oscilou entre o 10 e o 100 % ($n = 8$ estudos; 68 pacientes). En canto para o efecto na gravidade, medido coa escala E-BOCS, os resultados mostraron reducións na gravidade na comparación liña base (LB) vs estimulación activa (ON) (7 estudos, 71 pacientes, DM = 10,93 IC 95 %: de 7,18 a 14,67; $p < 0,00001$; $I^2 = 64$). Con todo, a comparación ON vs OFF resultou favorable a ON (7 estudos, 71 pacientes DM = 7,23 IC 95 %: de 4,23 a 10,24; $p < 0,00001$; $I^2 = 20$ %). En ambas as dúas comparacións o nivel de evidencia foi baixo.

Un único estudo ($n = 6$ pacientes) incluíu información sobre calidade de vida, atopando só diferenzas con respecto á estimulación simulada no ítem sobre vitalidade da escala SF-36. Así mesmo, a variable de funcionalidade foi avaliada nun estudo ($n = 16$), atopando diminucións significativas tras a estimulación activa en comparación coa estimulación simulada. Seis estudos achegaron datos sobre funcionamento cognitivo ($n = 51$), non se atoparon efectos da ECP na maioría dos dominios avaliados (memoria, atención, función executiva, flexibilidade cognitiva, fluidez verbal e habilidade intelectual).

Dez estudos analizaron a frecuencia de eventos adversos nun total de 103 pacientes. Catro estudos ($n = 57$ pacientes) reportaron un total de 52 eventos adversos clasificados como graves (91,22 %). A frecuencia de eventos adversos relacionados coa cirurxía ou a implantación foi reportada en 6 estudos e oscilou entre o 0 % ata o 106,2 %. Catro estudos reportaron a frecuencia de eventos adversos relacionados co dispositivo, que oscilou do 10 % ao 87,5 %. En canto á frecuencia de eventos adversos asociados á estimulación, foi reportada en 4 estudos e a súa frecuencia oscilou do 37,5 % ao 350 %. O nivel de evidencia para as variables de eventos adversos cualificouse como moi baixo.

Discusión:

Este documento solicitouse para informar a inclusión da ECP no manexo do TOC grave e refractario no Servizo Galego de Saúde. A síntese da evidencia formou parte dun proxecto orientado a implementar un marco de evidencia viva para a actualización continua dos novos resultados dispoñibles. Incluíronse 12 ensaios clínicos aleatorizados, a maioría de reducido tamaño muestral ($n < 10$), con seguimento medio de 18 meses e deseño cruzado.

Os resultados desta revisión coinciden con estudos previos sobre a efectividade e seguridade da ECP no TOC grave e resistente, aínda que a magnitude do efecto varía. Segundo os estudos revisados, a estimulación activa (ON) parece reducir a gravidade do TOC, observándose tamén unha melloría respecto da LB. Mentres que, a taxa de eventos adversos foi relevante, rexistrándose nalgúns casos máis dun evento adverso por paciente. En 4 estudos reportáronse os eventos adversos graves asociados á ECP que alcanzaron taxas de ao redor do 90 %. A presente revisión confirma unha alta heteroxeneidade na comparación LB vs ON ($I^2 = 64$ %) e variabilidade en respondedores (10–100 %), diferenzas que poden estar asociadas aos parámetros de aplicación da ECP e o deseño dos estudos. Ademais, o posible efecto placebo ou arrastre limita a atribución do beneficio exclusivamente á ECP. Só catro estudos aplicaron períodos adecuados de lavado. En conxunto, a ECP podería considerarse como opción terapéutica final antes da neurocirurxía ablativa, pero require unha valoración individual e consentimento informado.

A principal limitación desta revisión é que, aínda que se basea en ECA, moitos deles presentan alto risco de nesgo e imprecisión, ademais dunha marcada heteroxeneidade no

deseño, nas dianas e nos parámetros de estimulación. O reducido tamaño muestral limita a xeneralización dos resultados e aumenta a incerteza sobre os efectos observados. Con todo, a revisión destaca pola súa solidez metodolóxica, cun protocolo rexistrado, revisión por pares, aplicación do enfoque GRADE e unha procura sistemática exhaustiva mediante a plataforma Epistemonikos, que minimiza a posibilidade de perda de estudos relevantes.

Requírese desenvolver máis estudos controlados que avalíen a eficacia e a seguridade da ECP, así como a súa comparación con outras alternativas terapéuticas como a estimulación magnética transcraneal ou a cirurxía ablativa. É fundamental profundar na investigación das dianas óptimas, os parámetros de estimulación e a personalización do tratamento para cada paciente. Ademais, os futuros estudos deberían empregar medidas estandarizadas, incluír resultados centrados na experiencia do paciente e contar con mostras máis amplas, seguimentos prolongados e un reporte detallado dos eventos adversos.

Conclusións:

Os resultados desta revisión sistemática, baseada nos ECA dispoñibles na actualidade, son insuficientes para establecer o balance beneficio-risco da ECP no TOC grave e resistente. Existe evidencia de baixa ou moi baixa calidade, que suxire que a ECP podería ter un efecto beneficioso, pero a taxa de eventos adversos é substancial. Necesítanse ensaios máis amplos e con adecuado deseño para determinar os efectos da ECP en TOC grave e resistente.

SUMMARY

Introduction:

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a common neuropsychiatric condition that severely affects quality of life. Although first-line treatments include selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and cognitive-behavioral therapy, a significant proportion of patients do not respond adequately. For severe and treatment-resistant cases, options such as deep brain stimulation (DBS) and other less invasive therapies are being explored.

Aim:

This systematic review aims to provide a summary of the available evidence on the role of DBS in people with severe and refractory OCD.

Methods:

Design

A systematic review was conducted within the framework of a Living Evidence Synthesis Baseline report project. In an initial phase, a baseline synthesis of the available evidence was developed. Subsequently, continuous evidence monitoring was activated in order to identify new studies addressing questions not resolved by the baseline synthesis and warranting the adoption of a living evidence approach.

Evidence identification, screening, and selection

The initial search was carried out in April 2023 to develop the baseline synthesis. First, a search for systematic reviews was conducted in the Epistemonikos platform to identify parent reviews. Subsequently, a search for primary studies was performed in Epistemonikos database and PubMed. This latter search was continuously monitored until November 2024, with a total of nine monitoring updates. In addition, manual searches for ongoing studies were conducted every three months in clinical trial registries as the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) and ClinicalTrials.gov.

The identification, screening, and selection of studies were performed using the Living Overview of Evidence (L.OVE) platform from Epistemonikos. Search results were incorporated into the platform, where three reviewers independently assessed all titles and abstracts, supported by automated classifiers that excluded references with a low probability of relevance. This report included systematic reviews and primary studies (randomized controlled trials, RCTs) evaluating the use of DBS in patients with severe and refractory OCD.

Data extraction and risk-of-bias assessment were conducted by two reviewers independently using appropriate methodological tools. Outcome measures considered relevant for decision-making included symptom severity, proportion of responders, quality of life, functioning, effects on cognitive function, patient satisfaction and perspectives, and adverse events. The evidence was synthesized following the GRADE approach and is presented in evidence tables.

Results:

The searches retrieved 75 SRs and 12 RCTs published subsequently, which were uploaded to the L-OVE platform. Following the selection criteria, 16 SRs and 20 RCTs (18 of them identified through the SRs) were considered potentially eligible, and 45 full-texts were reviewed. Finally, 12 crossover RTCs (112 patients) evaluating the use of DBS versus sham DBS in patients with severe and refractory OCD were included.

The response rate (patients with $\geq 35\%$ improvement in Y-BOCS score) ranged from 10 % to 100 % ($n = 8$ studies; 68 patients).

Regarding the effect on severity, measured using the Y-BOCS scale, the results showed reductions in severity in the baseline (BL) vs. active stimulation (ON) comparison (7 studies, 71 patients, MD = 10.93, 95 % CI: 7.18 to 14.67; $p < 0.00001$; $I^2 = 64\%$). However, the ON vs. OFF comparison was favorable to ON (7 studies, 71 patients, MD = 7.23, 95 % CI: 4.23 to 10.24; $p < 0.00001$; $I^2 = 20\%$). In both comparisons, the level of evidence was low.

One study ($n = 6$ patients) included information on quality of life, finding differences compared to sham stimulation only in the vitality item of the SF-36 scale. Another study analyzed functionality ($n = 16$), finding significant decreases after active stimulation compared to sham stimulation. Six studies provided data on cognitive functioning ($n = 51$); no effects of DBS were found in most of the domains assessed (memory, attention, executive function, cognitive flexibility, verbal fluency, and intellectual ability).

Ten studies analyzed the frequency of adverse events in 103 patients. Four studies ($n = 57$ patients) reported 52 adverse events classified as serious (91.22 %). The frequency of adverse events related to surgery or implantation was reported in six studies and ranged from 0 % to 106.2 %. Four studies reported the incidence of device-related adverse events, which ranged from 10 % to 87.5 %. The incidence of stimulation-associated adverse events was reported in four studies, and their incidence ranged from 37.5 % to 350 %. The level of evidence for adverse event outcomes was rated as very low.

Discussion:

This document was commissioned to inform the inclusion of DBS in the management of severe and refractory OCD within the Galician Health Service. The evidence synthesis was part of a project aimed at implementing a living evidence framework intended for continuously updating available clinical data. Twelve randomized clinical trials were included, most with small sample sizes ($n < 10$), a mean follow-up of 18 months, and a crossover design.

The results of this review are consistent with previous studies on the effectiveness and safety of DBS in severe and refractory OCD, although the magnitude of the effect varies. According to the reviewed studies, active stimulation (ON) appears to reduce the severity of OCD, with an improvement also observed compared to BL. However, the rate of adverse events was significant, with more than one adverse event per patient reported in some cases. Four studies reported serious adverse events associated with DBS, reaching rates of approximately 90 %. This review confirms high heterogeneity in the comparison of BL versus active stimulation (ON) ($I^2 = 64\%$) and variability in responders (10–100 %), differences that may be associated with the parameters used to apply DBS and the study design. Furthermore, the potential placebo or carryover effect limits the attribution of the benefit solely to DBS. Only four studies applied adequate washout periods. Overall, DBS could be considered a final therapeutic option before ablative neurosurgery, but it requires individual assessment and informed consent.

The main limitation of this review is that, although it is based on RCTs, many of them show a high risk of bias and imprecision, as well as marked heterogeneity in design, targets, and stimulation parameters. The small sample size limits the generalizability of the results and increases uncertainty about the observed effects. However, the review stands out for its

methodological rigor, with a registered protocol, peer review, application of the GRADE approach, and a comprehensive systematic search using the Epistemonikos platform, which minimizes the possibility of missing relevant studies.

More controlled studies are needed to evaluate the efficacy and safety of DBS, as well as its comparison with other therapeutic alternatives such as transcranial magnetic stimulation or ablative surgery. Further research into optimal targets, stimulation parameters, and personalized treatment for each patient is essential. In addition, future studies should employ standardized measures, include outcomes focused on the patient experience, and have larger sample sizes, longer follow-up periods, and detailed reporting of adverse events.

Conclusions:

The results of this systematic review, based on currently available RCTs, are insufficient to establish the benefit–risk balance of DBS in severe and refractory OCD. There is low or very low-quality evidence suggesting that DBS may have a beneficial effect, but the rate of adverse events is substantial. Larger, well-designed trials are needed to determine the effects of DBS in severe and refractory OCD.

JUSTIFICACIÓN

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es una enfermedad neuropsiquiátrica caracterizada por pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes e intrusivas, que tiene un alto impacto en la calidad de vida y la funcionalidad de los pacientes. Aunque en la actualidad existen diferentes modalidades de tratamiento eficaces, se ha descrito que un 10 % de las y los pacientes podrían presentar refractariedad a los diferentes tratamientos disponibles. Una de las alternativas para estos pacientes es la neurocirugía. En las últimas décadas se han investigado otras modalidades de tratamiento, como es el caso de la estimulación cerebral profunda (ECP). Una de las ventajas potenciales de este procedimiento es que la estimulación se puede ajustar y personalizar según el efecto clínico deseado/buscado y también puede detenerse por completo, en caso de ser necesario. Podría utilizarse como complemento de la medicación y el tratamiento psicológico y como alternativa a la neurocirugía para el TOC resistente al tratamiento.

Esta consulta técnica se realiza a petición de la Subdirección de Planificación Sanitaria y Aseguramiento, para informar a la Comisión Asesora para la incorporación de técnicas, tecnologías y procedimientos sobre la solicitud de incorporación a la cartera de servicios del Servizo Galego de Saúde de la ECP en el manejo del TOC grave y resistente. La consulta técnica se contestó a través de una revisión sistemática de la evidencia disponible sobre la ECP en el TOC dentro de un marco de evidencia viva (proyecto Living Evidence), que se actualizó de forma continua, para apoyar la toma de decisiones.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 La patología

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es una enfermedad neuropsiquiátrica caracterizada por pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes e intrusivas (1, 2).

La prevalencia del TOC a lo largo de la vida en la población general se ha estimado en 1 %-3 % (3, 4). En Andalucía el estudio epidemiológico PISMA-ep realizado en 2013 obtenía una prevalencia puntual del 1 % de la población (5). Por su parte el Ministerio de Sanidad en un trabajo titulado "Salud mental en datos: prevalencia de los problemas de salud y consumo de psicofármacos y fármacos relacionados a partir de los registros clínicos de atención primaria" presentaba una prevalencia de TOC de 1,1‰ en los dos sexos, aunque presenta predominio masculino entre los 15 y 25 años (6).

El 50-70 % de las y los pacientes pueden mejorar significativamente con los tratamientos convencionales, incluyendo la farmacoterapia (inhibidores de la recaptación de serotonina y potenciadores antipsicóticos) y la terapia cognitivo-conductual (principalmente con exposición y prevención de respuesta). Sin embargo, alrededor del 10 % de pacientes desarrollan síntomas graves refractarios, a pesar de haber agotado todas las estrategias farmacológicas disponibles y haber recibido una terapia conductual intensiva (3, 4). Por su parte, el *International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders* en una publicación realizada por Fineberg et al. en 2020 (7) presentaba cifras más elevadas, que indican que el 10-40 % de pacientes podrían no responder a ningún tratamiento disponible y sufren síntomas y disfunciones graves y duraderos.

1.1.1 Carga de la enfermedad

Es una enfermedad con un impacto significativo en la calidad de vida, puede provocar discapacidad y también una carga importante para la familia y los/las cuidadores/as (8, 9).

Entre los trastornos neuropsiquiátricos, el TOC ocupa el décimo lugar en cuanto a carga de discapacidad a nivel mundial (10).

La carga para el sistema Sanitario también es relevante, con un aumento del coste por paciente, que se incrementa con el nivel de gravedad debido al tratamiento y consumo de recursos (11).

1.1.2 Características de la enfermedad

Aunque su etiología no se conoce totalmente en la actualidad, desde el punto de vista neurobiológico se ha descrito la implicación de circuitos cortico-estriato-tálamo-corticales (12).

La presencia de comorbilidades es alta, fundamentalmente con depresión, fobia específica, trastornos de ansiedad, trastornos de la alimentación y abuso de alcohol (13).

1.1.3 Diagnóstico y valoración de la gravedad y la respuesta al tratamiento

El diagnóstico del TOC es clínico.

En base a los criterios diagnósticos para el TOC del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5ª Edición, Texto Revisado (DSM-5-TR) de la Asociación Americana de Psiquiatría el diagnóstico se realiza cuando existe (2):

A. Presencia de obsesiones, compulsiones o ambas:

- Obsesiones definidas por ambos criterios:
 - 1. Pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes que se experimentan, en algún momento de la alteración, como intrusivos y no deseados, y que en la mayoría de los individuos causan ansiedad o angustia marcadas.
 - 2. El individuo intenta ignorar o suprimir dichos pensamientos, impulsos o imágenes, o neutralizarlos con algún otro pensamiento o acción (es decir, realizando una compulsión).
- Compulsiones definidas por ambos criterios:
 - 1. Conductas repetitivas (p. ej., lavarse las manos, ordenar, comprobar) o actos mentales (p. ej., rezar, contar, repetir palabras en silencio) que el individuo se siente impulsado a realizar en respuesta a una obsesión, o de acuerdo con reglas que deben aplicarse rígidamente.
 - 2. Las conductas o actos mentales están dirigidos a prevenir o reducir la ansiedad o angustia o a prevenir algún acontecimiento o situación temida; sin embargo, estas conductas o actos mentales o bien no están conectados de forma realista con lo que están diseñados para neutralizar o prevenir o bien son claramente excesivos.

B. Las obsesiones o compulsiones consumen mucho tiempo (p. ej., ocupan más de una hora al día) o causan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes del funcionamiento.

C. Los síntomas obsesivo-compulsivos no son atribuibles a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento) o a otra afección médica.

D. La alteración no se explica mejor por los síntomas de otro trastorno mental, por ejemplo:

- Preocupaciones excesivas, como en el trastorno de ansiedad generalizada.
- Preocupación por la apariencia, como en el trastorno dismórfico corporal.
- Dificultad para deshacerse de las posesiones, como en el trastorno de acumulación.
- Arrancarse el pelo, como en la tricotilomanía (trastorno por arrancarse el pelo).
- Arrancarse la piel, como en el trastorno por excoriación (arrancarse la piel).
- Estereotipias, como en el trastorno de movimientos estereotipados o el trastorno del espectro autista.
- Comportamiento alimentario ritualizado, como en los trastornos alimentarios.
- Preocupación por sustancias o el juego, como en los trastornos adictivos y relacionados con sustancias.
- Preocupación por padecer una enfermedad, como en el trastorno de ansiedad por enfermedad.
- Impulsos o fantasías sexuales, como en los trastornos parafilicos.
- Impulsos, como en los trastornos disruptivos, de control de impulsos y de conducta.
- Rumiasiones culpables, como en el trastorno depresivo mayor.
- Inserción de pensamientos o preocupaciones delirantes, como en el espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.
- Patrones de conducta repetitivos o restringidos, como en el trastorno del espectro autista.

Los especificadores para el trastorno incluyen evaluaciones del grado de conciencia (*insight*) de la enfermedad del paciente y la presencia/historia de un trastorno de tics.

- Grado de conciencia del paciente sobre la enfermedad:
 - Con introspección buena o regular - El individuo reconoce que las creencias del TOC son definitivamente o probablemente falsas o que pueden no ser ciertas.

- Con pobre introspección - El individuo piensa que las creencias del TOC son probablemente ciertas.
- Con ausencia de introspección/creencias delirantes: el individuo está completamente convencido de que las creencias del TOC son ciertas.
- Relacionado con tics - El individuo tiene una historia actual o pasada de un trastorno de tics."

El hecho de que el DSM considere que para el diagnóstico es suficiente con tener obsesiones o compulsiones (no siendo necesario la presencia de ambas) sugiere que estas pueden darse por separado, aunque en la mayoría de los casos están presentes ambos tipos de síntomas. Sin embargo, en la actualidad no está claro cuál podría ser la relación funcional y/o causal entre las obsesiones y compulsiones; y aunque tradicionalmente se ha considerado que las obsesiones conducen a las compulsiones, esto podría no ser siempre así (12).

La gravedad del TOC se evalúa mediante escalas psicométricas, siendo una de las más utilizadas la Y-BOCS (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale). La escala Y-BOCS también es frecuentemente empleada en la evaluación de la respuesta al tratamiento, considerándose habitualmente respuesta total cuando se produce una reducción en el Y-BOCS del 35 %. La refractariedad o ausencia de respuesta al tratamiento se define como la ausencia o empeoramiento de los síntomas tras probar los tratamientos disponibles (14) (tabla 1).

La Y-BOCS (15) es una escala de gravedad de síntomas del TOC, según la definición del DSM-III-R. Consta de 10 ítems heteroaplicados (valorados por el personal clínico), y cada ítem se valora de 0 (ausencia de síntomas) a 4 (síntomas extremos). La puntuación total del Y-BOCS es la suma de los ítems 1 a 10 (rango 0 a 40). Hay subtotales separados para la gravedad de las obsesiones (suma de los ítems 1 a 5) y las compulsiones (suma de los ítems 6 a 10). Existe otra versión, la Escala Y-BOCS-II, que fue desarrollada en 2010 como una revisión de la escala original, con el fin de mejorar las propiedades psicométricas de la Escala de Gravedad y la Lista de Control de Síntomas. La subescala de gravedad (tipo Likert) se ha ampliado a seis puntos (0-5) respecto a la original, que tenía 5 (0-4) (16).

Otra escala empleada para la valoración de la gravedad y la respuesta al tratamiento es la Escala de Impresión Clínica Global (Clinical Global Impressions Scale, CGI) (17), que consta de 3 ítems formateados para su uso con una hoja de puntuación general. Dos de los ítems, gravedad de la enfermedad y mejoría global, se valoran en una escala de 7 puntos, mientras que el tercer ítem, Índice de eficacia, requiere una valoración de la interacción de la eficacia terapéutica y las reacciones adversas.

Tabla 1: Estadios de respuesta en el TOC

Estadio de respuesta	Etapas	Descripción
I	Recuperación	Ausencia de enfermedad, menos de 8 en Y-BOCS
II	Remisión	Menos de 16
III	Respuesta total	35 % o más de reducción en Y-BOCS
IV	Respuesta parcial	Más del 25 % pero menos del 35 % de reducción en Y-BOCS; CGI de 1 o 2
V	No respuesta	Menos de 35 % de reducción en Y-BOCS, CGI 4
VI	Recaída	Reaparición de síntomas (25 % de incremento en Y-BOCS desde puntuación de remisión; CGI 6)
VII	Refractariedad	Ausencia de cambios o empeoramiento con todos los tratamientos disponibles

Fuente: Pallanti 2006 (14).

1.1.4 Tratamiento

Los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) (ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; clomipramina) y/o la terapia cognitivo-conductual (TCC), con exposición y prevención de respuesta, representan el tratamiento de primera línea para el TOC. Las estrategias de tratamiento del siguiente paso (segunda línea terapéutica) pueden incluir continuar con el ISR elegido durante un periodo de tiempo prolongado, cambiar a otro ISR, aumentar el ISR con un agente antipsicótico de segunda generación o aumentar la dosis de ISR hasta dosis máxima tolerada (7, 18-21).

Un número importante de pacientes, que se ha estimado entre el 10 y 40 % de los casos, podrían no responder a ninguno de los tratamientos disponibles y sufrir síntomas y afectación funcional grave y persistente (7). Para este grupo de pacientes con TOC grave y refractario, la neurocirugía ablativa y la estimulación cerebral profunda (ECP) podrían suponer una opción terapéutica, habitualmente considerados tercera línea de tratamiento. Estos procedimientos suelen administrarse como complemento de los tratamientos farmacológicos existentes (7).

Aunque algunos autores han propuesto que otras técnicas de neuromodulación como la estimulación magnética transcraneal podrían ser tercera línea de tratamiento y situarse en el algoritmo del tratamiento antes de la ECP, estas técnicas todavía se consideran en investigación para el TOC refractario (22).

1.2 Descripción de la tecnología: Dispositivos de Estimulación Cerebral Profunda

En 1950 comenzó a describirse el uso de técnicas ablativas dirigidas al TOC. La introducción de la ECP para los trastornos del movimiento, el campo de la neurocirugía funcional evolucionó desde las técnicas ablativas hacia la neuromodulación.

Los primeros casos de ECP para el TOC fueron publicados por Nuttin et al. en 1999 (23), en los que se implantaban los electrodos en la parte anterior de la cápsula interna (*anterior limb of the internal capsule*, ALIC). Años más tarde comenzaron a probarse el núcleo accumbens (NAc), la unión de la comisura anterior (*anterior commissure*, AC) y la cápsula ventral (*ventral capsule*, VC) y casos bilaterales de VC/VS (*ventral striatal*) (24).

Aunque los mecanismos de acción de la ECP no se conocen totalmente, se han postulado mecanismos bioquímicos, neurohormonales, neurofisiológicos celulares y de neuroplasticidad, que terminan modulando la actividad de circuitos neuronales. Los principales procesos implicados podrían ser:

- i) inhibición funcional reversible de las estructuras cerebrales estimuladas, que sería secundaria al bloqueo por despolarización de las neuronas circundantes al electrodo, o de modificaciones de los canales iónicos de membrana celular;
- ii) depresión sináptica secundaria a la estimulación de los axones aferentes, con la consecutiva inhibición de la transmisión debida al agotamiento de transmisores, e
- iii) inhibición neuronal mediada por la sinapsis debido a la excitación de los circuitos inhibitorios gabaérgicos aferentes (24).

Si bien pueden observarse cambios en síntomas emocionales en pocos segundos o minutos, en la ECP, al igual que ocurre en el tratamiento farmacológico, el efecto tarda habitualmente en manifestarse una o varias semanas. Este hecho no puede explicarse a través de mecanismos directos de estimulación o inhibición, si bien podría estar relacionado con procesos de modulación a largo plazo de los sistemas neuronales mediante procesos plásticos de adaptación (24).

Una de las ventajas potenciales del procedimiento es que la estimulación se puede ajustar y personalizar según el efecto clínico deseado/buscado y también detenerse por completo, en caso de ser necesario. Puede utilizarse como complemento de la medicación y del tratamiento psicológico, y como alternativa a la neurocirugía para el TOC resistente al tratamiento (25).

1.2.1 *Procedimiento y componentes*

Aunque los mecanismos de acción de la estimulación cerebral profunda no se comprenden completamente, el objetivo del procedimiento es reducir la sintomatología obsesivo-compulsivos (25).

Es un tratamiento neuroquirúrgico que consiste en la implantación estereotáxica de electrodos que emiten impulsos eléctricos cortos, generalmente de alta frecuencia, con el objetivo de modular el funcionamiento de determinados circuitos cerebrales (26).

Los dispositivos constan de 3 componentes: un generador de impulsos o neuroestimulador implantable, el cable (con cuatro electrodos distales) y los cables de extensión.

Se realiza bajo anestesia general o local. Se utilizan imágenes por resonancia magnética o tomografía computarizada, o ambas, para identificar el área cerebral. Posteriormente se perforan dos pequeños agujeros en el cráneo y se implantan electrodos en el área objetivo. Los electrodos están conectados al neuroestimulador implantable a través de cables insertados debajo del cuero cabelludo y la piel del cuello. El neuroestimulador se inserta en una bolsa subcutánea debajo de la clavícula. Se emplean imágenes posoperatorias para confirmar la ubicación de los electrodos. Se utiliza una unidad de programación de control remoto portátil para encender o apagar el neuroestimulador y ajustar los parámetros de estimulación para encontrar el nivel correcto de estimulación (25).

1.2.2 *Regulación: certificación de dispositivos*

En el año 2009 la US Food Drug Administration (FDA) aprobó el uso de la ECP bilateral del miembro anterior de la cápsula interna (ALIC) de Medtronic (Medtronic, Minneapolis, MN) para el tratamiento del TOC crónico, grave y resistente al tratamiento en pacientes adultos a los que no les han funcionado al menos tres inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en virtud de una exención humanitaria de dispositivos (27). A día de hoy, la casa comercial, en una nota al pie de su página web, indica que no se ha demostrado la eficacia del dispositivo *Medtronic Reclaim™ DBS Therapy for Obsessive-Compulsive Disorders* para este uso en su revisión de febrero de 202 (28).

El mismo año el dispositivo de Medtronic obtuvo el marcado *Conformité Européenne* (CE), con la indicación de TOC dentro de sus instrucciones de uso (29).

No se ha localizado información sobre la autorización de otros dispositivos de ECP para la indicación de TOC, por lo que hasta la fecha el dispositivo de Medtronic es el único que incluye esa indicación.

1.2.3 *Recomendaciones en guías de práctica clínica*

La mayoría de las guías de práctica clínica (GPC) existentes recomiendan la ECP cuando se produce fracaso al resto de las opciones terapéuticas disponibles en el alivio de los síntomas de TOC (30). En el caso de la GPC realizada por la German Association for Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics se añade que el procedimiento debe ser realizado en centros especializados (31). La GPC del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2021) recomienda su uso en contexto de investigación y no en la práctica clínica (25), y la Harvard South Shore Program (HSSP) incide en que el tratamiento continúa siendo experimental (32). La única GPC que realiza recomendaciones sobre dianas terapéuticas es la del Congress of Neurological Surgeons (CNS), que recomiendan el núcleo subtalámico o núcleo

accumbens (30). Ninguna de las GPC realiza recomendaciones sobre grupos de edad o pacientes con comorbilidades (tabla 2).

Tabla 2: Recomendaciones sobre ECP para TOC refractario en las GPC

GPC	País	Recomendación sobre ECP	Región cerebral	Posición de la ECP en el tratamiento del TOC	Calidad de la GPC (AGREE II Puntuación global, %)
APA 2007¹ (33)	EUA	No hay conclusiones definitivas sobre la ECP debido al número limitado de estudios, pero se puede considerar como tratamiento de tercera línea.	No hay recomendaciones	Después de respuesta inadecuada al tratamiento farmacológico (ISRS, estrategias de potenciación) y terapia cognitivo-conductual.	83
ADAC, 2014 (18)	Canadá	La ECP es el tratamiento de tercera línea recomendado para el TOC refractario.	La región cerebral óptima aún se está estableciendo.	Después de respuesta inadecuada al tratamiento farmacológico (ISRS, clomipramina, antidepresivos, terapia adjunta) y terapia cognitivo-conductual.	58
BAP, 2014 (34)	Reino Unido	Algunos pacientes con TOC refractario al tratamiento pueden beneficiarse de la ECP.	No emite recomendaciones	Después de respuesta inadecuada al tratamiento farmacológico (ISRS, antipsicóticos, clomipramina, estrategias de potenciación) y terapia cognitivo-conductual.	50
NIMHANS, 2017 (35)	India	Se recomienda ECP en pacientes cuidadosamente seleccionados con TOC refractario al tratamiento después de una discusión.	La región cerebral óptima aún se está estableciendo.	Después de respuesta inadecuada al tratamiento farmacológico (ISRS, clomipramina), terapia cognitivo-conductual y estimulación magnética transcraneal repetitiva y/o estimulación transcraneal por corriente directa.	58
BNS, 2018 (36)	Brasil	Los pacientes con depresión o TOC refractarios a formas apropiadas de tratamiento son considerados para la ECP.	No hay recomendaciones	Después de respuesta inadecuada al tratamiento farmacológico (ISRS, clomipramina) y terapia cognitivo-	67

GPC	País	Recomendación sobre ECP	Región cerebral	Posición de la ECP en el tratamiento del TOC	Calidad de la GPC (AGREE II Puntuación global, %)
HSSP, 2019 (32)	EUA	La ECP sigue siendo experimental. Solo se recomienda en caso de una respuesta inadecuada al tratamiento farmacológico y terapia no invasiva.	La región cerebral óptima aún se está estableciendo.	conductual. Después de respuesta inadecuada al tratamiento farmacológico (ISRS, antipsicóticos de segunda generación, agentes novedosos) y terapia no invasiva (estimulación magnética transcraneal).	58
CNS, 2020¹ (37)	EUA	La ECP bilateral en el núcleo subtalámico se debe considerar con TOC médicamente refractario. Se puede utilizar la ECP en el núcleo accumbens o lecho de la estría terminal para el TOC médicamente refractario. Hay evidencia insuficiente para hacer una recomendación para el tratamiento unilateral.	Debe realizarse bilateralmente en el núcleo subtalámico y el núcleo accumbens.	Después de respuesta inadecuada al tratamiento farmacológico.	92
NICE, 2021¹ (25)	Reino Unido	La evidencia sobre la ECP para el TOC es insuficiente. Este procedimiento solo debe ser utilizado con fines de investigación.	No hay recomendaciones	Solo con fines de investigación.	83
WFSBP, 2022 (38)	Internacional	La ECP solo debería ser utilizada en pacientes con TOC crónico, grave y resistente al tratamiento.	No hay recomendaciones	Después de respuesta inadecuada al tratamiento farmacológico (ISRS, clomipramina, estrategias de potenciación) y terapia cognitivo-conductual.	58
German Association for Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics (DGPPN), 2022	Alemania	La ECP debe ser realizada tras una cuidadosa valoración del balance riesgo-beneficio en pacientes con TOC	No hay recomendaciones	Después de respuesta inadecuada a diferentes tratamientos recogidos en las guías.	No se pudo realizar la valoración de la calidad puesto que la versión completa de la

GPC	País	Recomendación sobre ECP	Región cerebral	Posición de la ECP en el tratamiento del TOC	Calidad de la GPC (AGREE II Puntuación global, %)
		severo. La ECP bilateral en pacientes con TOC refractario debe ser realizado en centros especializados.			guía está en alemán.

¹Alta calidad según AGREE-II en la valoración realizada por Mazzoleni et al. (2023) (30).

Abreviaturas: ECP: estimulación cerebral profunda; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo; N/A, no aplicable; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. APA: American Psychiatric Association; ADAC: Anxiety Disorder Association of Canada; BAP: British Association of Psychopharmacology; NIMHANS: National Institute of Mental Health and Neurosciences; BNS: Brazilian Neurosurgery Society; HSSP: Harvard South Shore Program; CNS: Congress of Neurological Surgeons; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; WFSBP: World Federation of Societies of Biological Psychiatry; EUA: Estados Unidos de América

Fuente: adaptado de Mazzoleni et al. (2023) (30).

Cabe considerar que, según la revisión llevada a cabo por Mazzoleni et al. (2023) (30), solo las guías CNS (37), APA (33) y NICE (25) obtuvieron puntuaciones por encima del 80 %, y por lo tanto pueden considerarse de alta calidad. La BNS (36) podría considerarse de calidad suficiente (67 %), mientras que el resto obtuvieron puntuaciones de calidad inferiores al 60 % y por lo tanto podrían considerarse de calidad insuficiente.

Adicionalmente, cabe tener en cuenta que la Task Force on Neurosurgery for Psychiatric Disorders (World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery, WSSFN) en el año 2020 emitió un posicionamiento en el que consideró que la estimulación eléctrica para el trastorno obsesivo-compulsivo refractario al tratamiento mediante un electrodo multipolar implantado en la región del núcleo del lecho de la estría terminal y/o la extremidad anterior de la cápsula interna es una terapia emergente, que no puede considerarse establecida en la actualidad (39).

1.2.4 Indicaciones y contraindicaciones

En la página web de la casa comercial Medtronic (28) y el documento presentado a la FDA para su aprobación (40), la terapia Medtronic Reclaim™ DBS está indicada para la estimulación bilateral de la extremidad anterior de la cápsula interna, AIC, como complemento de los medicamentos y como alternativa a la capsulotomía anterior para el tratamiento del TOC crónico, grave y resistente al tratamiento en adultos que han fracasado al menos tres ISRS.

Está contraindicada en pacientes expuestos a diatermia (tratamiento de calor profundo) o estimulación magnética transcraneal. La resonancia magnética nuclear (RMN) solo debe realizarse como se describe en la etiqueta del producto. El sistema DBS puede interactuar con otros dispositivos médicos y otras fuentes de interferencia electromagnética que pueden provocar lesiones graves o la muerte del paciente, daños en el sistema o cambios en el neuroestimulador o en la estimulación. No se ha establecido la seguridad de la terapia electroconvulsiva en pacientes que tienen implantado un sistema de ECP (28).

1.2.5 Infraestructura y personal

Sería necesario considerar el manejo prequirúrgico, posquirúrgico y el seguimiento.

Los especialistas implicados pertenecen a la neurocirugía, psiquiatría, neurología, psicología clínica y anestesia. Los profesionales de enfermería podrían ser los requeridos en las consultas y plantas de salud mental y neurocirugía y en el quirófano.

Podría ser necesario la realización de un protocolo específico de manejo para pacientes candidatos y establecer un plan de formación.

Además, se ha propuesto que la selección de pacientes debería ser realizada por grupos multidisciplinares y expertos tanto en el manejo del TOC como en ECP. El procedimiento debería realizarse en centros con experiencia en manejo del TOC y ECP (25).

Sería necesario disponer de guías estereotáxicas para la implantación de electrodos, software de planificación y TAC (Tomografía Axial Computarizada) intraoperatoria de alta resolución para el control de la posición.

2 ALCANCE Y OBJETIVO

2.1 Objetivo

El objetivo de este informe es evaluar la efectividad y la seguridad de la estimulación cerebral profunda en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo grave y resistente.

2.2 Alcance

Este informe tiene como población objetivo a pacientes en edad adulta con trastorno obsesivo compulsivo grave y resistente.

Queda fuera del alcance del informe la valoración exhaustiva de los aspectos organizacionales, éticos, sociales y legales relacionados con la implementación de la tecnología. También queda fuera del alcance la emisión de recomendaciones clínicas sobre la tecnología en la condición evaluada.

3 MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática en el marco de un proyecto de *Living Evidence Synthesis Baseline report*, que incluyó una síntesis basal de la evidencia y una posterior monitorización continua para identificar estudios emergentes relevantes sobre los efectos de la estimulación cerebral profunda en pacientes con TOC grave y refractario.

3.1 Pregunta de investigación PICOD

A continuación, se describe la pregunta de investigación en formato PICOD (población, intervención, comparador, outcomes/resultados y diseño) (tabla 3).

Tabla 3: Pregunta de investigación PICOD

Población	• Pacientes $\geq$ de 18 años. • Diagnóstico de TOC según criterios DSM o CIE. • Criterios de gravedad (puntuación $\geq$ 28 en la escala Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Y-BOCS*)[‡]. • Criterios de resistencia/refractariedad: duración de enfermedad mayor de 5 años, ausencia de respuesta a 3 fármacos de primera línea (ISRS o clomipramina), resistencia a estrategias de aumento de la segunda línea de tratamiento (neurolépticos), ineficacia de la Terapia Cognitivo-conductual al menos 6 meses/20 sesiones.
Intervención	Estimulación cerebral profunda (Deep Brain Stimulation). Realizada en cualquier diana terapéutica (principalmente <i>nucleus accumbens</i> (NAc), <i>subthalamic nucleus</i> (STN), <i>bed nucleus of stria terminalis</i> (BNST), <i>anterior limb of internal capsule</i> (ALIC), <i>inferior thalamic peduncle</i> (ITP) y <i>medial forebrain bundle</i> (MFB); Vázquez-Bourgon et al., 2019) empleando diferentes parámetros de estimulación mediante los dispositivos de ECP comercializados en la UE (por ejemplo, Medtronic).
Comparación	Estimulación simulada, tratamiento habitual, lista de espera, cirugía ablativa.
Resultado	Seguridad: • Efectos adversos relacionados con la intervención quirúrgica. • Efectos adversos relacionados con los dispositivos implantables. • Efectos adversos relacionados con la estimulación. Efectividad: • Gravedad de la sintomatología (medida con Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Y-BOCS; Clinical Global Impressions Scale, CGI[†]). • Calidad de vida (medida con escalas específicas o generales validadas, por ejemplo: WHOQOL, SF-36, EurQol). • Funcionamiento psicológico, social y laboral (Global Assessment of Functioning, GAF[‡]). • Efecto en función cognitivas (medida con test o baterías validadas como Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), Wechsler Adult Intelligence Scale – III (WAIS-III), o The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)). • Satisfacción, perspectivas y experiencias de los pacientes.
Diseño de estudios	Efectividad: ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Satisfacción, perspectivas y experiencias de los pacientes: ECA. Seguridad: ECA.

* La Escala Yale-Brown para el Trastorno Obsesivo Compulsivo (Y-BOCS) está compuesta por 10 ítems con una escala de respuesta tipo Likert de 0 a 4 (desde no presentar un síntoma hasta presentar síntomas extremos). La puntuación total de la escala oscila entre 0 y 40 puntos, de manera que, a mayor puntuación, mayor nivel de gravedad. Aquellos pacientes que consiguen una mejoría en su puntuación Y-BOCS de, al menos, el 35 % en su puntuación, son considerados respondedores a la técnica.

† Aunque en el protocolo de la revisión se definió una puntuación $\geq$ 28 en la escala Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale siguiendo algunos estudios previos, dada la variabilidad en los estudios finalmente se consideró

incluir estudios con pacientes con TOC grave y resistente a criterio de los autores.

* La escala Clínica Global (CGI) (por sus siglas en inglés: Clinical Global Impression), mide la gravedad y consta de dos subescalas: 1) Gravedad del cuadro clínico (GGI-S) (por sus siglas en inglés: Clinical Global Impression-Severity Scale) que mide cuál es la gravedad de la enfermedad del paciente en el momento actual según la experiencia clínica del profesional y 2) Mejoría debida a intervenciones terapéuticas (CGI-I) (por sus siglas en inglés: Clinical Global Impression-Improvement Scale) que compara la condición clínica actual del paciente con el estado al inicio del tratamiento. El CGI se evalúa en una escala de 7 puntos, con la escala de gravedad de la enfermedad utilizando un rango de respuestas de 1 (normal) a 7 (entre los pacientes más graves). Las puntuaciones de la CGI-C oscilan entre 1 (muy mejorada) a 7 (mucho peor). Las puntuaciones de respuesta al tratamiento deben tener en cuenta tanto la eficacia terapéutica y los efectos adversos relacionados con el tratamiento y oscilan entre 0 (marcada mejoría y sin efectos secundarios) y 4 (sin cambios o peor y los efectos secundarios superan a los terapéuticos). Cada componente del CGI se valora por separado; el instrumento no proporciona una puntuación global.

§ El funcionamiento de los pacientes se midió mediante la escala de Evaluación Global del Funcionamiento (GAF) (por sus siglas en inglés: Global Assessment Functioning), que mide cuánto afectan los síntomas de una persona a su vida diaria en una escala de 0 a 100.

Abreviaturas: ECA: ensayo clínico aleatorizado

Fuente: elaboración propia

3.2 Protocolo

El protocolo de esta revisión fue revisado por dos especialistas en Psiquiatría y Neurocirugía y por una representante de pacientes de Saúde Mental FEAFES Galicia.

El protocolo consensuado fue publicado en OSF (41). Aunque inicialmente estaba prevista la revisión de otros diseños de estudio diferentes, finalmente se decidió centrar la revisión en ECA debido al importante volumen de estudios identificados en las búsquedas exploratorias y en la matriz de evidencia.

3.3 Estrategias de búsqueda bibliográficas

La identificación, selección y revisión de la evidencia fue realizado con el apoyo de facilitadores tecnológicos desarrollados por la Fundación Epistemonikos e incluidos en su plataforma Living Overview of Evidence (L-OVE) (42, 43).

Tras una búsqueda preliminar de guías de práctica clínica (GPC) e informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), se diseñó una estrategia de búsqueda específica para dar respuesta a la pregunta PICOD desarrollada anteriormente.

En primer lugar, se ideó una búsqueda booleana de literatura con el objetivo de identificar revisiones sistemáticas y estudios primarios (ver anexo A). Se realizó una búsqueda automatizada continua en las múltiples fuentes de información y bases de datos que mantienen la base de datos de Epistemonikos y siguiendo sus procedimientos (43, 44). Los resultados de las búsquedas de literatura se incorporaron automáticamente en la plataforma L-OVE, específicamente implementada en la pregunta "Estimulación cerebral profunda para el trastorno obsesivo-compulsivo resistente al tratamiento", donde los clasificadores automatizados excluyeron las referencias con baja probabilidad de ser relevantes para esta pregunta. No se aplicó ninguna restricción por fecha, idioma, diseño de estudios, o estado de publicación a las búsquedas.

El resultado de la búsqueda se volcó en la plataforma *Collaboratron* para facilitar el cribado por pares y la gestión documental.

Se creó una matriz de evidencia donde se compendiaron aquellas revisiones sistemáticas que cumplían los criterios de inclusión junto con los estudios primarios de los que se nutrían, de manera que estas revisiones sirvieran como fuente de identificación de los ECA tenidos en cuenta.

En segundo lugar, una vez localizada la revisión madre se llevó a cabo la actualización de la búsqueda de esa revisión con el objeto de identificar los estudios primarios posteriores que completen la información.

La búsqueda se realizó en abril de 2023 para la realización de la síntesis basal con búsqueda de artículos desde enero de 2021, fecha de ejecución de la estrategia de búsqueda de la revisión madre.

En tercer lugar, la búsqueda se mantuvo activa dentro del marco de evidencia viva (*Living evidence synthesis*) hasta noviembre de 2024, con actualizaciones periódicas (9 monitoreos).

Por último, se realizaron búsquedas manuales de estudios en curso en los registros de ensayos clínicos de la plataforma International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) y en ClinicalTrials.gov.

3.4 Criterio de selección de los estudios

Tras la lectura de los títulos y los resúmenes de las revisiones sistemáticas recuperadas en la búsqueda, se procedió a su lectura a texto completo, cuyos estudios primarios fueron linkados en la plataforma L.OVE para acceder a todos aquellos estudios que pudieran ser relevantes. Este procedimiento se llevó a cabo por pares.

La selección de estudios primarios se realizó por pares en base a los criterios de inclusión/exclusión establecidos según la PICOD (tabla 4).

Tabla 4: Criterio de selección de estudios

	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Diseño del estudio	Se incluyeron ECA.	Se excluyeron estudios comparativos no aleatorizados (estudios de cohortes, casos-contróles), revisiones narrativas, estudios observacionales sin grupo comparador y casos clínicos.
Tipo de publicación	Artículos originales de investigación, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica.	Cartas al director, artículos de opinión, editoriales y comunicaciones a congresos.
Tamaño muestral	Sin limitación.	Sin limitación.
Población a estudiar	• Pacientes $\geq$ de 18 años. • Diagnóstico de TOC según criterios DSM o CIE. • Criterios de gravedad (puntuación $\geq$ 28 en la escala Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Y-BOCS). Criterios de resistencia/refractoriedad: duración de enfermedad mayor de 5 años, ausencia de respuesta a 3 fármacos de primera línea (ISRS o clomipramina), resistencia a estrategias de aumento de la segunda línea de tratamiento (neurolépticos), ineficacia de la Terapia Cognitivo-conductual al menos 6 meses/20 sesiones.	
Tipo de intervención	Estudios que evalúen la estimulación cerebral profunda	Otro tipo de estimulación cerebral

	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Tipo de comparación	Estudios que evalúen estimulación simulada, tratamiento habitual, lista de espera, cirugía ablativa.	Otro comparador.
Medidas de resultado	Para valorar la seguridad se incluyeron estudios que reportasen eventos adversos relacionados con la intervención quirúrgica, los dispositivos implantables y la estimulación recibida Para la efectividad se incluyeron estudios que reportasen gravedad de la sintomatología, calidad de vida, funcionamiento psicológico, laboral y social, efecto en función cognitiva y satisfacción y perspectiva de los pacientes.	Otras variables intermedias.
Idioma	Castellano e inglés.	Otros idiomas.

Fuente: elaboración propia

3.5 Evaluación de la calidad y aplicabilidad de la evidencia

Para evaluar el riesgo de sesgo de las revisiones sistemáticas se utilizó la herramienta AMSTAR-2 (45).

La valoración del riesgo de sesgo de los ECA incluidos se realizó mediante la herramienta RoB2 (*Risk of Bias*) (46) de la Cochrane para la evaluación de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con la variante para estudios cruzados, teniendo en cuenta la valoración de las revisiones sistemáticas consideradas de referencia y siendo cotejada por dos revisoras (anexo B).

Las tablas y figuras del riesgo de sesgo de los estudios se realizaron con el Review Manager 5.4.

La certeza de la evidencia para cada una de las variables de resultado se realizó aplicando el enfoque GRADE (47, 48), en los dominios de riesgo de sesgo, consistencia, evidencia directa precisión y sesgo de publicación. La certeza se clasificó como alta, moderada, baja o muy baja (anexo C).

Por último, las discrepancias entre los revisores se resolvieron mediante discusión para alcanzar un consenso. En caso necesario, se consultó a un tercer revisor para llegar a una decisión.

3.6 Marco de evidencia viva (*Living evidence synthesis*)

El marco de *Living Evidence Synthesis* permite mantener una búsqueda activa y continua en la plataforma Living Overview of Evidence (L.OVE) para la detección de ensayos clínicos aleatorizados publicados con posterioridad al cierre de la síntesis basal. Esta plataforma incorpora algoritmos de inteligencia artificial que facilitan notificaciones automáticas derivadas de las monitorizaciones periódicas, identificando aquellos artículos con alta probabilidad de elegibilidad para su incorporación al análisis.

La revisión de las actualizaciones será llevada a cabo por una revisora senior que se encargará de evaluar la evidencia localizada en la plataforma L.OVE y aplicar los criterios de selección presentados anteriormente. La lectura a texto completo de los estudios elegidos será realizada por un segundo autor que confirmará su elegibilidad, en caso de discrepancias un tercer autor evaluará el texto completo.

Los resultados de la monitorización serán volcados en PRISMA que se actualizará en consecuencia (49).

Todos los nuevos estudios elegibles se someterán al proceso de extracción de datos. La síntesis de datos se actualizará inmediatamente después y el conjunto de evidencia científica para los resultados de interés se evaluará siguiendo el enfoque GRADE (48), buscando cambios en los resultados de la evaluación de la certeza.

3.7 Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Una revisora extrajo los datos de cada estudio incluido que se volcó en tablas de evidencia (anexo D). Se recopiló información relacionada con el diseño del estudio, las características de los participantes (incluida la gravedad de la enfermedad y la edad), los criterios de elegibilidad del estudio, los detalles de la intervención y el comparador, los resultados evaluados y el momento en que se midieron, la fuente de financiación del estudio y los conflictos de intereses informados por los investigadores.

Los datos a metaanalizar fueron, o bien extraídos directamente de los estudios primarios, o bien calculadas por las autoras a partir de los datos individuales de cada paciente reportados en los estudios primarios, o se consiguieron como fruto de la combinación de ambas estrategias. Para algunos de los estudios esta información se consiguió a través de una de las RS publicadas que lo habían incluido (50).

La variable de efectividad gravedad del TOC, medida con la escala Y-BOCS, se metaanalizó mediante el cálculo de la diferencia de medias (DM) de la línea base (LB) vs estimulación activa (ON) y la estimulación simulada (OFF) vs estimulación activa (ON).

El efecto global y/o por subgrupos se estimó mediante un modelo de efectos aleatorios. Los estudios que no contaban con datos directos para alguno de los momentos señalados, no se incluyeron en el metaanálisis de la comparación correspondiente. Se usaron subgrupos según el objetivo cerebral de estimulación para evaluar diferencias en la aplicación de la intervención y explicar la heterogeneidad potencial de resultado entre los estudios.

La heterogeneidad entre los estudios se examinó mediante el estadístico I^2 , y se clasificó el grado de heterogeneidad como bajo (I^2 : 0-24,9 %), moderado (I^2 : 25-49,9 %), alto (I^2 : 50-74,9 %), y muy alto (I^2 : 75-100 %). Los cálculos se realizaron con el software Cochrane's RevMan 5.4.1 (51). Se realizaron análisis de sensibilidad del tipo *leave one out* para evaluar la influencia individual de cada uno de los estudios incluidos en el metaanálisis.

Para evaluar la imprecisión, se consideró en remisión cuando se observó una reducción ≥ 35 % en la puntuación de la escala Y-BOCS, y una respuesta parcial cuando la reducción fue ≥ 25 % pero < 35 % (52). Esto implica que los umbrales de cambio necesarios para considerar una respuesta al tratamiento corresponden a una disminución de entre 10 y 14 puntos en la Y-BOCS para una remisión, y de entre 7 y 10 puntos para una respuesta parcial.

Se realizará un análisis del sesgo de publicación aplicando técnicas estadísticas cuando el número de estudios metaanalizados sea mayor o igual a 10. Esto se debe a que los métodos de detección del sesgo de publicación son poco fiables cuando el número de estudios es pequeño, por debajo de 10 (53).

Para el resto de variables de efectividad y seguridad, no se consideró adecuado llevar a cabo una síntesis cuantitativa de los datos, por lo que se optó por una síntesis cualitativa de la evidencia (narrativa).

3.8 Metodología para la incorporación de la visión de los pacientes

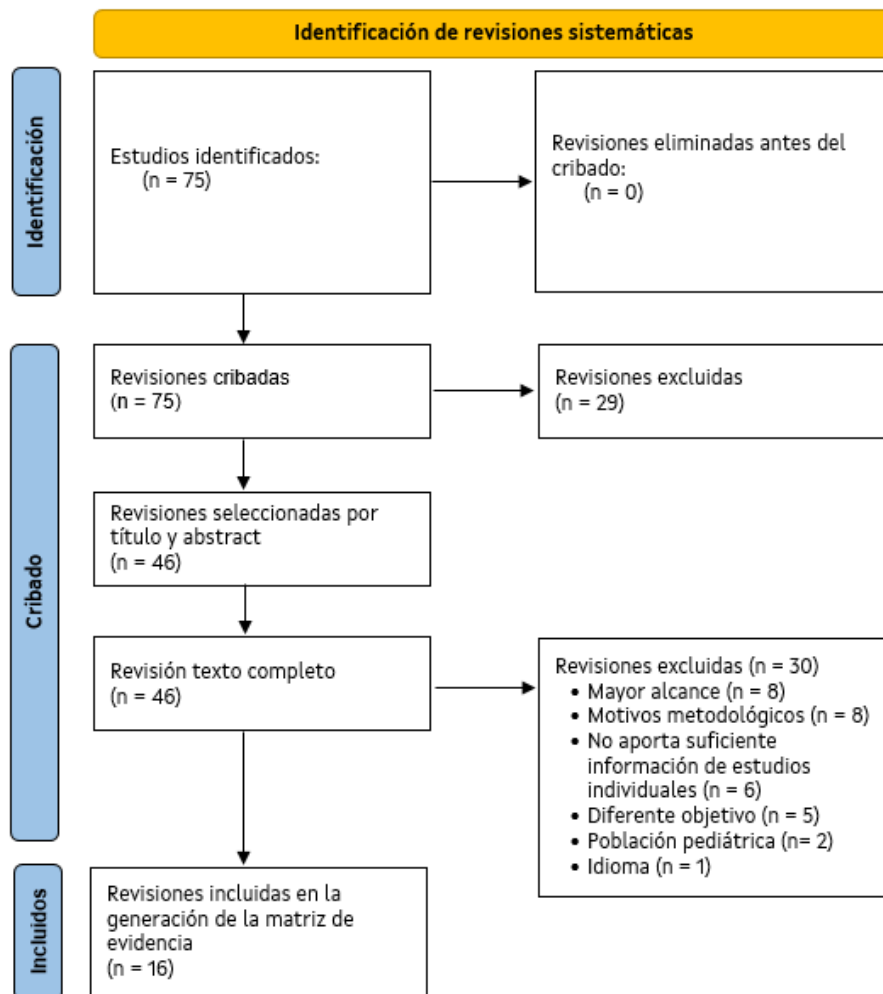
El protocolo de este informe de evaluación de tecnologías sanitarias fue revisado por una representante de pacientes de la Federación de Asociaciones de Familiares y Personas con Enfermedad Mental de Galicia (Saúde Mental FEAFES Galicia).

4 RESULTADOS

4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda inicial de revisiones sistemáticas arrojó 75 referencias. Tras la lectura por título y resumen, se seleccionaron 46 para su lectura a texto completo. De estas, 16 cumplieron los criterios de selección (ver figura 1) y se incluyeron en la matriz de evidencia (ver figura 2). En el anexo E se presentan los estudios excluidos y los motivos de exclusión.

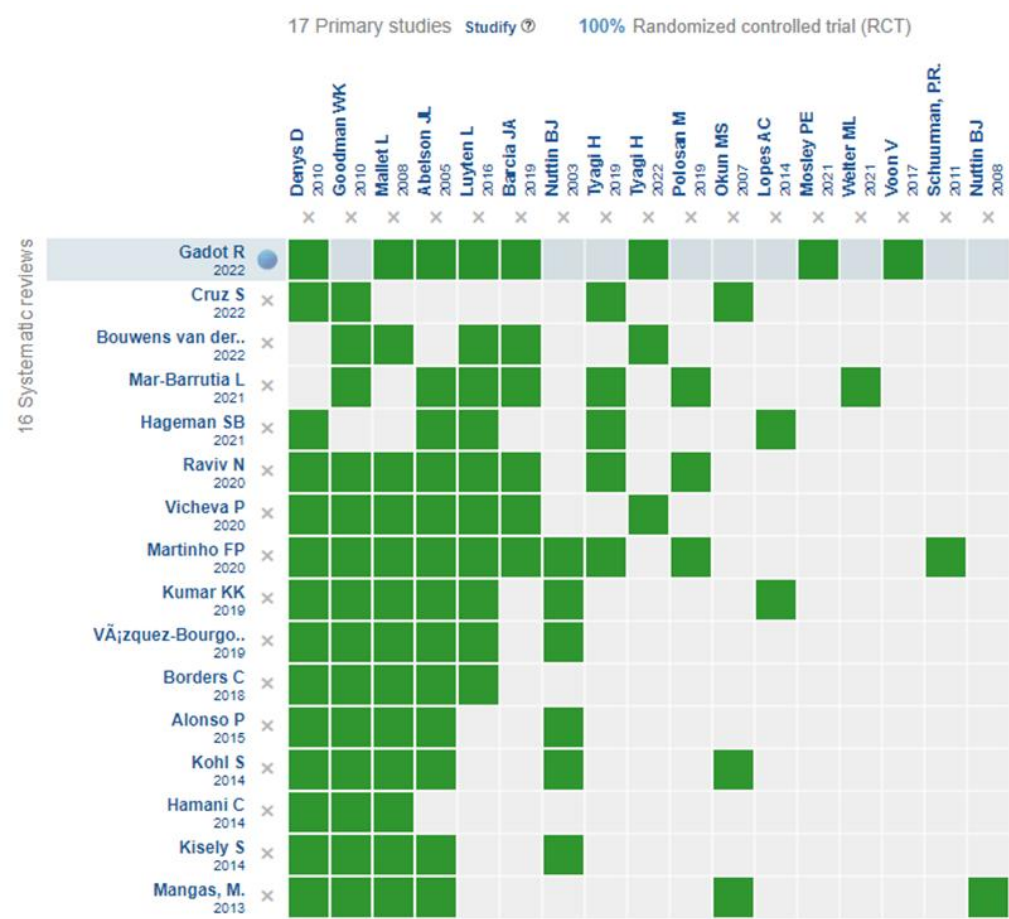
Figura 1: Diagrama de flujo de selección de revisiones



Fuente: adaptado de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. (49)

De las 16 revisiones sistemáticas seleccionadas se seleccionó como revisión madre la realizada por Gadot et al. (2022) (3) por ser la más reciente, la que más se ajustaba a la pregunta de investigación y por el número de ECA analizados (n = 8). Adicionalmente se seleccionaron como revisiones de referencia las de Mar-Barrutia et al. (4) y Martinho et al. (54) por ser también recientes, y por el número de ECA incluidos (n = 7 y n = 10, respectivamente).

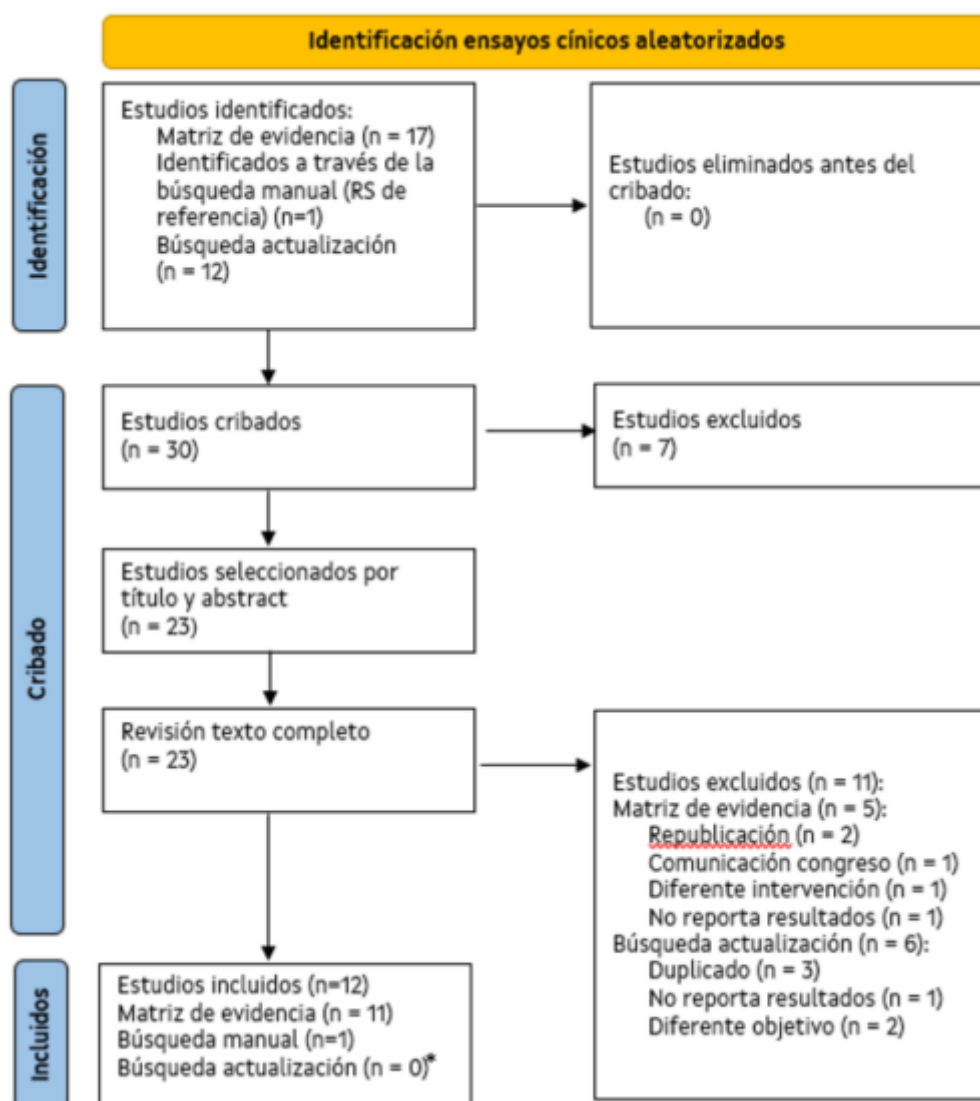
Figura 2: Matriz de evidencia generada en la plataforma Epistemonikos



Fuente: generada en la plataforma Epistemonikos

La matriz de revisiones arrojó un total de 17 ECA, cuya publicación llegaba a 2022 (Tyagi et al.). De los 17 ECA, seis fueron eliminados por no cumplir criterios de inclusión (ver motivos en figura 3 y anexo E). La actualización de la búsqueda mediante los monitoreos continuos hasta noviembre de 2024 no generó ningún estudio nuevo. Sin embargo, se localizó un ECA a través de una de las revisiones consideradas de referencia. El total de ECA localizados entre la matriz y la actualización fue de 30, de ellos se leyeron a texto completo 23 y se incluyeron 12 que cumplían criterios de inclusión (ver figura 3).

Figura 3. Diagrama de flujo de estudios primarios y actualización



*La búsqueda de la actualización se llevó a cabo con el sistema de Living Evidence Synthesis desde octubre de 2023 hasta noviembre de 2024 con 9 monitoreos.

Fuente: adaptado de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. (49)

En cuanto a la calidad de las revisiones seleccionadas de referencia, fue críticamente baja siguiendo la herramienta AMSTAR-2, aunque fundamentalmente por motivos como la no publicación del protocolo de la revisión, la búsqueda bibliográfica o la no publicación de la lista de estudios excluidos (anexo B).

4.2 Características de los estudios primarios incluidos

A continuación, se describen las principales características de los 12 estudios incluidos (50, 55-65). En la tabla 5 se recoge un resumen tanto de las características de la población como de la intervención de cada uno de los estudios. Las tablas de evidencia completas se recogen en el anexo D. La mayoría de los estudios fueron realizados en Europa (3 en Francia (59, 63, 64), 1 en España (56), 1 en Alemania (65), 1 en Reino Unido (62), 1 en Países Bajos (57), 1 en Bélgica (58), 1 en Bélgica y Suecia (61)), 2 en EUA (50, 55) y 1 en Australia (60). El 58,3 % de los estudios presentaron un tamaño muestral inferior a 10 pacientes (rango: 4 a 24 pacientes) (tabla 5).

En cuanto a la población incluida en los estudios, en total los 12 ECA incluyeron 122 pacientes. El 50 % de los estudios incluyeron un 50 % de mujeres o más (50-87 %). Otro 33 % de los estudios incluyeron alrededor de un 44 % de mujeres. Nuttin et al. (61) no reportaron información sobre el sexo de los pacientes incluidos. La edad media de los y las pacientes incluidas se situó entre los 36 y los 47,9 años. Dos estudios reportaron el rango de edad de los pacientes incluidos (Tyagi et al. (62): 37-62 años y Mallet et al. (59): 29-56 años). Nuttin et al. (61) no reportaron información sobre la edad de las y los pacientes incluidos. La gravedad del TOC basal evaluado mediante la escala Y-BOCS fue reportada en el 91 % de los estudios con una puntuación media que osciló entre 32-36 puntos (anexo F). Moslet et al. no reportó la gravedad del TOC basal (60).

Las principales características metodológicas de los estudios incluidos también se recogen en la tabla 5. Todos los estudios tienen un diseño cruzado, en el cual los pacientes del grupo intervención permanecen en un periodo en estimulación activa (ON) y los del grupo control en estimulación simulada (OFF) durante un periodo de tiempo determinado. Posteriormente, los pacientes en estimulación activa pasan a simulada, y viceversa. Algunos estudios (56, 57, 59, 60) reportaron un periodo de lavado de un mes entre ambos periodos de tratamiento ON/OFF. En 8 de los estudios revisados (55, 57-62, 64), los pacientes recibieron ECP en periodos que oscilaron entre 1 semana y los 8 meses previa inclusión en la fase de ensayo clínico con el objetivo de explorar el tipo de estimulación, en cuanto a la diana terapéutica, frecuencia, voltaje o amplitud a aplicar posteriormente.

El 83 % de los estudios reportaron el tipo de dispositivo empleado, siendo en todos ellos distintos modelos de la casa comercial Medtronic. Las características de la ECP recibida por las y los pacientes, tanto entre los diferentes estudios como en el mismo estudio, fue muy variable en cuanto a la frecuencia de estimulación, el ancho de pulso y el voltaje. La mediana de seguimiento fue de 18 meses con un rango entre los 2 días descrito por Barcia et al. (56) y los 72 meses de Luyten et al. (58). Por su parte, Voon et al. (63) evaluó a los pacientes durante 4 horas tras la intervención, mientras que Mosley et al. (60) indicaron los intervalos de tiempo en los que evalúan la estimulación, pero no el periodo total de seguimiento.

Tabla 5: Características principales de los estudios incluidos

Autor/año/país	Diseño / n	Muestra (Edad, %♀, Y-BOCS)	Criterios principales	Dispositivo ECP/ Diana terapéutica (DT) / estimulación (Hz/μs/V)	Comparador / lavado	Seguimiento (meses)	Variables principales*
Welter 2021 (64) (Francia)	ECA cruzado n=8	E: 42,5±8,4; %♀: 87,5 %; Y-BOCS: 33,5±4,3	TOC severo y refractario	ECP: NR DT: STN, NAcc o caudado; Hz/μs/V: no reportados	Activa vs simulada; / (duraciones específicas no detalladas) lavado NR	Etapa cruzada: 3 fases × 3 meses, total 11-12 m Etapa abierta: 22 m luego del crossover.	Y-BOCS; EA
Mosley 2021 (60) (Australia)	ECA doble ciego, seguido de fase abierta n=9	E: 47,9±10,7; %♀: 44 %; Y-BOCS: NR	TOC grave ≥5 años, resistencia múltiple excl: embarazo, abuso sustancias	ECP: Medtronic 3389 DT: BNST/NAcc Hz/μs/V: 130 Hz, 90 μs, 1 V↑	Activa vs simulada; / 3 m lavado NR	3 m aleatorizado y 12 m en ON	Y-BOCS; MADRS; EA
Barcia 2019 (56) (España)	ECA cruzado n=7	E: 35 (21-50); %♀: 57 %; Y-BOCS: 32	TOC grave ≥5 años, Y-BOCS ≥24, múltiples ISRS, clomip., TCC excl: psicosis, abuso, neurol. graves	ECP: Medtronic 3391 DT: CN/NAcc Hz/μs/V: 130 Hz, 60 μs, 4,5 V	Activa vs simulada; / Cada contacto fue estimulado durante 3 meses (y también comparación con sham)	19 m en ON	Y-BOCS; F. cognitiva; EA
Tyagi 2019 (62) (R. Unido)	ECA doble ciego n=6	E: 37-62; %♀: 17 %; Y-BOCS: 36±0,8	TOC ≥10 años, Y-BOCS ≥32 excl: embarazo, abuso, psicosis, bipolaridad	ECP: Medtronic 3389 DT: VC/VS vs amSTN Hz/μs/V: 130 Hz, 60 μs, 4-8 V	Activa vs basal; / lavado NR	24 s en fase ECA cegado cruzado 36 s en (combined+best settings)	Y-BOCS; MADRS; EA
Voon 2017 (63) Francia)	ECA cruzado n=12	E: 42,7±7,9; %♀: 67 %; Y-BOCS: 34 precx	TOC grave refractario	ECP: Medtronic 3389 DT: STN anteromedial Hz/μs/V: 130 Hz, 60 μs, V ind.	ON vs OFF; / lavado 2 días	2 d (ECP previa 5-71 m)	Impulsividad; F. cognitiva
Luyten 2016 (58) (Bélgica)	ECA cruzado n=24	E: 39; %♀: 50 %; Y-BOCS: 35 (30-40)	TOC grave (Y-BOCS ≥30), ≥5 años, GAF ≤45	ECP: NR DT: BNST, cápsula interna Hz/μs/V: 85-130 Hz, 90-450 μs, 3-10,5 V	Activa vs simulada; / lavado NR	72 m (15-171)	Y-BOCS; EA graves
Goodman 2010 (50) (EUA)	ECA escalonado n=6	E: 36 (27-52); %♀: 67 %; Y-BOCS: 33,7	TOC DSM-IV, ≥5 años refractario	ECP: Soletra (Medtronic) DT: VC/VS; Hz/μs/V: 135 Hz, 90-210 μs, 2,5-8,5 V	Activa vs simulada; y todos activa a los 60 días/ lavado NR	12 m solo en ON	Y-BOCS; SF- 36; EA
Denys 2010 (57) (Países Bajos)	ECA abierto+cruzado n=16	E: 42,6 (18-65); %♀: 44 %; Y-BOCS: 33	TOC DSM-IV, Y-BOCS ≥28, ≥2 fármacos+TCC excl: psicosis, bipolaridad, T. graves	ECP: Soletra (Medtronic) DT: NAcc; Hz/μs/V: 130 Hz, 90 μs, ≤5 V	Activa vs simulada; / 4 semanas lavado 1m	Etapa cruzada (sham vs activo): 2 s x	Y-BOCS; EA

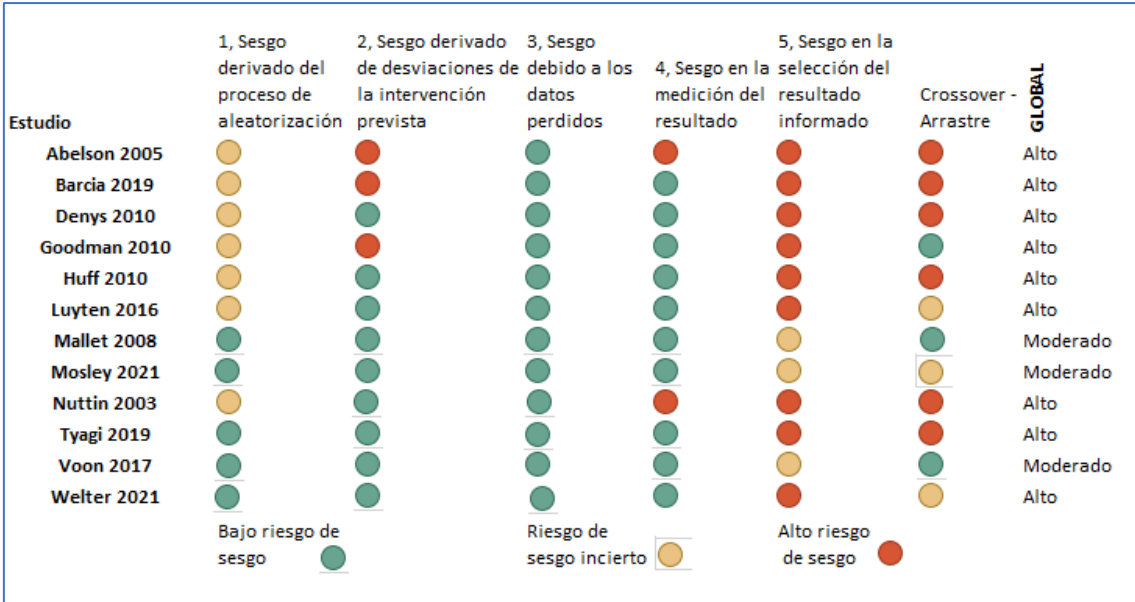
Autor/año/país	Diseño / n	Muestra (Edad, %♀, Y-BOCS)	Criterios principales	Dispositivo ECP/ Diana terapéutica (DT) / estimulación (Hz/μs/V)	Comparador / lavado	Seguimiento (meses)	Variables principales*
						condición (active/sham) Etapa abierta de mantenimiento o posterior: 12 m	
Huff 2010 (65) (Alemania)	ECA cruzado n=10	E: 36; %♀: 40 %; Y-BOCS: 32,2±4	TOC crónico ≥5 años, Y-BOCS ≥25 excl: psicosis, abuso, embarazo, TCE	ECP: Medtronic 3387 DT: NAcc derecho Hz/μs/V: 145 Hz, 90 μs, 3,5–4,5 V	ON vs OFF (3m en cada)/ lavado NR	12 m en total entre la fase cegada y luego continua en ON	Y-BOCS; EA
Mallet 2008 (59) (Francia)	ECA cruzado n=16	E: 29–56; %♀: 44 %; Y-BOCS: 32	TOC DSM-IV, ≥5 años refractario excl: psicosis, bipolaridad, abuso, riesgo suicida	ECP: Medtronic 3389 DT: STN límbico Hz/μs/V: 130 Hz, 60 μs, V ind.	Activa vs simulada; / Dos periodos de 3 meses cada uno (activo vs sham), separados por 1 mes de washout	10 m cruzado	Y-BOCS; EA
Abelson 2005 (55) (EUA)	ECA cruzado n=4	E: 40 (27–52); %♀: 50 %; Y-BOCS: 33	TOC refractario, Y-BOCS ≥25, GAF ≤44	ECP: Medtronic 3387 DT: CI anterior Hz/μs/V: 130–150 Hz, 60–210 μs, 5–10,5 V	ON vs OFF; / lavado NR	13 m (4–23)	Y-BOCS; neuropsic.; EA
Nuttin 2003 (61) (Bélgica-Suecia)	ECA cruzado n=4	E: NR; %♀: NR; Y-BOCS: 35	TOC grave, Y-BOCS ≥30, ≥5 años refractario excl: psicosis, abuso, enfermedad grave	ECP: Medtronic 3387 y 3487A DT: CI anterior bilateral (Hz/μs/V): 100 Hz, 210 μs, 4–9 V	ON vs OFF; lavado NR	18,8 m (3–31)	Y-BOCS; CGI-S y CGI-I

Abreviaturas: ECA: estudio clínico aleatorizado; n: número; E: edad; %♀: porcentaje mujeres; ECP: estimulación cerebral profunda; DT: diana terapéutica; NR: no reportado; m: mes; d: día; s: semana; EA: efectos adversos; F: función; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; TOC: trastorno obsesivo-compulsivo; Hz: hercios (medida frecuencia); V: voltios (medida voltaje); μs: microsegundo (medida de ancho de pulso); Y - BOCS: Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, MADRS: escala de calificación de depresión de Montgomery-Asberg para el estado de ánimo, VC: cápsula ventral, VS: estriado ventral, amsSTN: núcleo subtalámico anteromedial; DSM, Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales; GAF: Global Assessment of Functioning; neuro; CX: neurocirugía; DE, desviación estándar; EUA: Estados Unidos de América.

Fuente: elaboración propia.

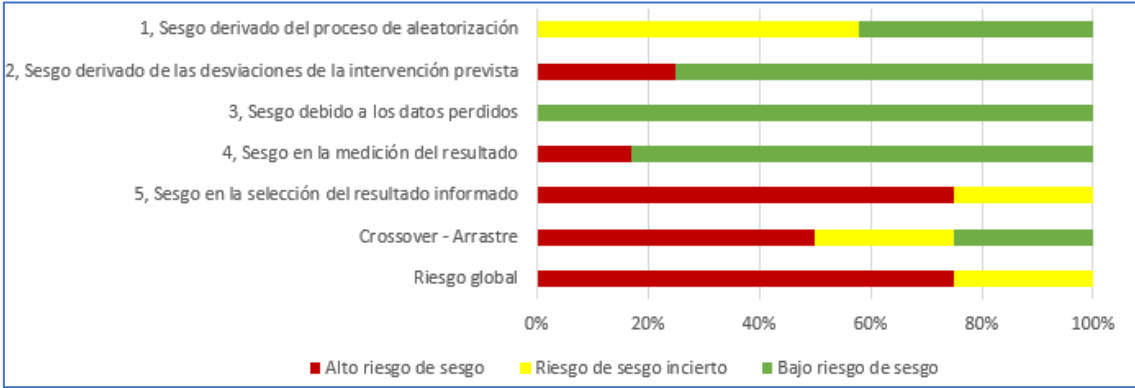
La valoración de riesgo de sesgo (anexo B) de los ECA incluidos se valoró con la herramienta RoB2 con la variante de estudios cruzados. El análisis (figura 4 y 5) muestra que, si bien la mayoría presenta un adecuado control en cuanto a las desviaciones de la intervención prevista (92 % con bajo riesgo) y a los datos perdidos (92 % con bajo riesgo), existen limitaciones importantes que comprometen su validez interna. En particular, los mayores problemas se concentran en la medición de los resultados, la selección de los desenlaces informados y el efecto de arrastre propio de los diseños crossover, dominios en los que alrededor del 83 % de los estudios se clasificaron con alto riesgo de sesgo. En el proceso de aleatorización predominó el riesgo incierto (58 %), reflejando deficiencias en la descripción metodológica. En consecuencia, el riesgo global fue alto en el 75 % de los estudios y moderado en el 25 %, sin que ninguno alcanzara bajo riesgo. Un dominio importante es el de la ejecución del estudio cruzado donde el 66,6 % presentan un riesgo de efecto de arrastre y un 50 % no se usó un período de lavado adecuado. Además, de los sesgos por el diseño, los estudios de pequeño tamaño, como es nuestro caso, limitan la robustez de la evidencia disponible.

Figura 4: Gráfico de riesgo de sesgo: juicios de los autores de la revisión sobre cada elemento de riesgo de sesgo para cada estudio incluido.



Leyenda: ● : bajo riesgo de sesgo, ● : alto riesgo de sesgo, ● : riesgo de sesgo poco claro.
Fuente: Realizado en Review Manager 5.4.1

Figura 5: Gráfico de riesgo de sesgo: juicios de los autores sobre cada elemento de riesgo de sesgo presentado como porcentajes en todos los estudios incluidos.



Fuente: Realizado en Review Manager 5.4.1

4.3 Resultados de efectividad

4.3.1 Gravedad del TOC y porcentaje de respondedores (escala Y-BOCS)

Once de los 12 estudios analizados aportan datos sobre gravedad del TOC, medida con la escala Y-BOCS (50, 55-62, 64, 65) (anexo F). Todos los estudios reportaron un descenso en la puntuación de la escala Y-BOCS respecto de la línea base tanto en aquellos pacientes que presentan el dispositivo en fase OFF como ON, aunque no en todos ellos se indica si la disminución fue significativa. Al comparar la puntuación en la escala Y-BOCS en pacientes en fase OFF vs ON (7 estudios) con un total de 71 pacientes, 3 de ellos no reportaron diferencias significativas entre los grupos de comparación. Con respecto al porcentaje de respondedores, osciló entre el 10 y el 100 % entre aquellos estudios que reportaron este resultado (n = 8 estudios; 68 pacientes) (50, 55-58, 61, 62, 65).

En la tabla 6 se muestran los resultados reportados por los propios estudios primarios y/o calculados a partir de los datos proporcionados en los estudios primarios, y el número de pacientes para cada estudio.

Tabla 6: Resultados de gravedad en la escala Y-BOCS y porcentaje de respondedores

Referencia N Periodos de ECP activada	Diana terapéutica	Puntuación Y-BOCS (gravedad)	% respondedores (mejoría $\geq$ 35 % puntuación Y-BOCS) ¹
Welter 2021 (64) n=7 3 meses	Línea base	M = 33,5 (DE = 4,31)	No se reporta
	OFF en todas las regiones	MME [SE] comparada con la LB: 7,158 [2,006]; p = 0,003	
	ON en la región anteromedial del núcleo subtalámico (amSTN)	M = 24,1 (DE = 6,99), MME comparada con la LB [SE]: 8,959 [1,955]; p < 0,001 (descenso medio del 25 %)	
	ON en el núcleo accumbens (NAc)	M = 24,3 (DE = 6,21) MME comparada con la LB [SE]: 8,561 [1,945]; p < 0,001 (descenso medio del 22%)	
	ON en el núcleo caudado (CN)	M = 28,4 (DE = 7,65), MME comparada con la LB [SE]: 6,555 [1,855]; p = 0,003 (descenso medio del 19%)	
	Comparación entre condiciones ON (amSTN, NAc y CN)	No existen diferencias significativas (p > 0,10)	
Mosley 2021 (60) n=9 1 mes	Línea base	No reportada	No se reporta
	OFF	No reportada	
	ON en núcleo del lecho de la estría terminal (BNST)	DM ON-OFF (a favor de la estimulación ON): 4,9; IC 95 % [0,8-8,9]; t = 2,9; p = 0,025	
Barcia 2019 (56) n=7 3 meses	Línea base	Me = 32; M = 32,29 (DT = 5,06); Rango: de 29 a 38	-
	OFF en todas las regiones	Me = 20; M = 20,85 (DE = 6,57); Rango: de 12 a 29 M% de mejora de la puntuación frente a LB: 34,81 % Me% de mejora de la puntuación frente a LB: 25 %. Disminución significativa en comparación con la LB (Z = -2,366; p = 0,018)	42,86 % (3/7)
	ON en punto de contacto 0 (Núcleo Accumbens (NAc))	Me = 24; M = 25 (DE = 5,86); Rango: de 17 a 32 M% de mejora de la puntuación frente a LB: 21,69 % Me% de mejora de la puntuación frente a LB: 21,62 %. Disminución significativa en comparación con la LB (Z = -2,120, p = 0,034)	28,57 % (2/7)
	ON en punto de contacto óptimo para cada participante (NAc o Núcleo caudado (CN))	Me = 17; M = 15,43 (DE = 7,5); Rango: de 1 a 24 M% de mejora de la puntuación frente a LB: 51,33 % Me% de mejora de la puntuación frente a LB: 47,37 % Tendencia a la disminución en comparación con la estimulación simulada (OFF) (Z = -1,859; p = 0,063). Disminución significativa en comparación con el punto de contacto 0 (Z = -2,207; p = 0,027).	85,71 % (6/7)
	Comparación entre condiciones ON (NAc vs CN)	No existen diferencias significativas (Friedman test χ^2 (4) = 5,323; p = 0,256)	-

Referencia N Periodos de ECP activada	Diana terapéutica	Puntuación Y-BOCS (gravedad)	% respondedores (mejoría ≥ 35 % puntuación Y-BOCS) ¹
Tyagi 2019 (62) n=6 15 meses	Línea base	M = 36,17; DE = 1,83)	-
	OFF	No reportada	
	ON en la región anteromedial del núcleo subtalámico (amSTN)	M = 19,83; DE = 10,57) Disminución significativa en comparación con la LB ($p < 0,001$)	50 % (3/6)
	ON en la cápsula ventral/estriado ventral (VC/VS)	M = 15,33; DE = 6,71 Disminución significativa en comparación con la LB ($p < 0,001$)	83,33 % (5/6)
	ON en la combinación amSTN + VC/VS	M = 14,17; DE = 7,78	83,33 % (5/6)
	ON en la opción óptima	M = 14,33; DE = 4,13	100 % (6/6)
	Comparación entre condiciones ON (amSTN, VC/VS)	No existen diferencias significativas ($p = 1$)	-
Luyten 2016 (58) n=17 3 meses	Línea base	Me = 35; M = 34,65; DE = 2,67	52,94 % (9/17)
	OFF	Me = 32; M = 28,71; DE = 8,53 Disminución significativa en comparación con LB: Test de Friedman: $\chi^2_{(2)} = 25,20$; $p < 0,0001$. Análisis post-hoc con test de Wilcoxon para muestras pareadas ($Z = 2,70$; $p < 0,017$).	
	ON: - en el núcleo del lecho de la estría terminal (BNST) (82% de los pacientes). - en la cápsula interna (IC) (41% de los pacientes). - en la parte anterior de la cápsula interna (ALIC) (35% de los pacientes).	Me = 20; M = 17,82; DE = 10,13 Me% de mejora de la fase ON vs. LB: 42 % Me% de mejora de la fase ON vs. OFF: 37 % Disminución significativa Test de Friedman: $\chi^2_{(2)} = 25,20$; $p < 0,0001$. Análisis post-hoc con test de Wilcoxon para muestras pareadas (en comparación con línea base: $Z = 3,57$; $p < 0,001$ y en comparación con OFF: $Z = 2,98$; $p < 0,017$).	
Goodman 2010 (50) n=6 12 meses	Línea base	M = 33,7 (DT = 2,42)	66,67 % (4/6)
	OFF	M = 26,67; DE = 12,66 (reportado por MA de Martinho)	
	ON en la cápsula ventral/estriado ventral (VC/VS)	M = 27; DE = 6,42 (reportado por RS de Martinho) Descenso $15,67 \pm 11,60$ en comparación con línea base. Análisis de varianza para medidas repetidas obtenidas durante los 12 meses de activación en comparación con línea base ($F(12,55) = 2,02$; $p = 0,0392$)	
Denys 2010 (57) n=14 15 días	Línea base	G1 ON-OFF (n=6): M = 34,2 (DT = 3,6); G2 OFF-ON (n=8): M = 33,4 (DT = 3,6)	57,14 % (8/14)
	OFF	G1 ON-OFF (n=6): M = 30,7 (DE = 4,5); G2 OFF-ON (n=8): M = 29,5 (DE = 11,4)	

Referencia N Periodos de ECP activada	Diana terapéutica	Puntuación Y-BOCS (gravedad)	% respondedores (mejoría ≥ 35 % puntuación Y-BOCS) ¹
	ON en el núcleo accumbens (NAc)	G1 ON-OFF (n=6): M = 25,8 (DE = 9,3); G2 OFF-ON (n=8): M = 17,6 (DE = 10,1) DM ON/OFF G1 (n=6): M = 4,9 (DE = 7,6); IC 95 % [-12,9 a 3,2]; $p = 0,18$ DM ON/OFF G2 (n=8): M = 11,90 (DE = 9,3); IC 95 % [4,0 a 19,7]; $p = 0,009$ DM ON/OFF Total: 8,8 (DE = 9,1); IC 95% [3,6 a 14,1]; $p = 0,003$	
Huff 2010 (65) n=10 3 meses	Línea base	M = 32,2; DE = 4,0	10 % (1/10)
	OFF	M = 31,1; DE = 5,0	
	ON en el núcleo accumbens derecho (NAc)	M = 27,9; DE = 6,4 Disminución significativa en comparación con la LB (LB vs ON) ($p = 0,033$) No existen diferencias significativas entre ON vs OFF ($p = 0,205$)	
Mallet 2008 (59) n=16 3 meses	Línea base	G1 ON-OFF: Me = 30 (Rango de 18 a 37) Grupo 2 OFF-ON: Me = 31 (Rango de 21 a 36) Total: M = 32,06; DE = 3,04	-
	OFF	G1 ON-OFF: Me = 30 (Rango de 18 a 36) Grupo 2 OFF-ON: Me = 26 (Rango de 13 a 36) Total: M = 28; DE = 7	
	ON en la región anteromedial del núcleo subtalámico (amSTN)	G1 ON-OFF: Me = 19 (Rango de 0 a 28) G2 OFF-ON: Me = 24 (Rango de 9 a 30) Total: M = 19; DE = 8 DM ON/OFF G1 : M = -13; IC 95% [-23 a -3]; DM OFF/ON G2 : M = -4; IC 95% [-12 a 5]; $p = 0,01$	
Abelson 2005 (55) n=4 3 semanas	Línea base	M = 32,75 (DE = 5,85) Rango de 26 a 39	25 % (1/4)
	OFF	M = 29,25 (DE = 6,95) Media del porcentaje de mejora desde la línea base a OFF: 10,5 % (DE = 17,8)	
	ON en la parte anterior de cada cápsula interna (ALIC)	M = 26,5 (DE = 11,81) Media del porcentaje de mejora desde la línea base a ON: 19,8 % (DT = 29,8)	
Nuttin 2003 (61) n=4 3 meses	Línea base	M = 34,75 (DE = 3,95); Rango de 30 a 38	75 % (3/4)
	OFF	M = 32,3 (DE = 3,9)	
	ON en la parte anterior de cada cápsula interna (ALIC)	M = 19,8 (DE = 8,00)	

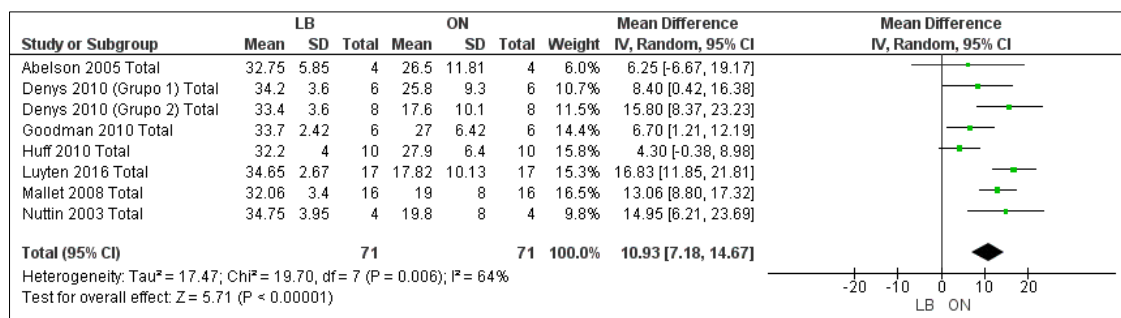
¹ ECP ON con respecto al valor basal.

Abreviaturas: MME= media marginal estimada; M% = media del porcentaje; Me% = Mediana del porcentaje; LB = línea base; G = grupo; DM = Diferencia de medias; DE = Desviación Estándar; IC = Intervalo de Confianza; M = Media; Me = Mediana; SE = *Standard Error*, Error Estándar; SEM = *Standard Error of Mean*, Error Estándar de la Media.

Fuente: elaboración propia con datos de los estudios.

Para la comparación línea base (LB) vs estimulación activa (ON) de manera global fue posible metaanalizar los resultados de 7 estudios (50, 55, 57-59, 61, 65) (n = 71 pacientes) para la variable gravedad del TOC (medida con Y-BOCS) (ver figura 6). El estimador conjunto para la diferencia de medias fue 10,93 (IC 95 %: de 7,18 a 14,67), (p < 0,00001), resultando a favor de la ECP. La heterogeneidad entre estudios fue alta (I² = 64 %). El análisis de sensibilidad realizado excluyendo cada uno de los estudios puso de manifiesto la robustez de los datos ya que ningún estudio individual representaba una modificación sustancial del estimador conjunto. La evidencia de baja certeza sugiere que la estimulación ON reduce significativamente la gravedad del TOC en comparación con LB, con una diferencia media de aproximadamente 11 puntos en la escala, por lo que se considera una respuesta total al tratamiento y, por tanto, la magnitud del efecto es clínicamente relevante, aunque la confianza en el resultado es limitada debido a la calidad metodológica de los estudios.

Figura 6: Forest plot del MA global para la comparación de gravedad del TOC LB vs. ON (medida con Y-BOCS)



Abreviaturas: LB = Línea base; ON: estimulación encendida SD: *standard deviation*, desviación estándar; CI: *confidence interval*, Intervalo de confianza

Fuente: Realizado en Review Manager 5.4.1

Aunque el efecto observado es estadísticamente significativo y clínicamente importante, las limitaciones metodológicas y el posible sesgo de publicación reducen la certeza global de la evidencia a nivel bajo según el sistema GRADE (tabla 7).

Tabla 7: Perfil GRADE para la reducción de gravedad del TOC LB vs. ON (medida con Y-BOCS)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	LB	ECP ON	Absoluto (95% IC)		

Reducción en puntuación de gravedad en escala Y-BOCS (LB vs ECP ON) (seguimiento: media 17 meses)

7	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio	se sospecha sesgo de publicación ^c	71	71	DM 10.93 (7.18. a 14.67)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b,c}	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	--------------------------	-------------	-------------	---	----	----	------------------------------------	-------------------------------	---------

Abreviaturas: IC: Intervalo de confianza; DM: Diferencia media, ON: encendido; LB: línea base, ECP: estimulación cerebral profunda
Explicaciones:

a. La mayoría de los estudios presentan alto riesgo de sesgo en varios dominios (enmascaramiento, medición y selección de resultados). Estudios cruzados en su mayoría sin fase de lavado, de pequeño tamaño y patrocinados por la industria. Solamente el estudio de Mallet (59) presenta un riesgo moderado de sesgo. Se reduce un nivel.

b. Presenta un $I^2=64\%$ que indica una heterogeneidad moderada-alta; aunque la dirección del efecto es consistente.

c. Podría haber sesgo de publicación, además del tamaño pequeño de los estudios, 11 de 25 estudios en marcha (44 %) se encuentran en estado desconocido. Se reduce un nivel.

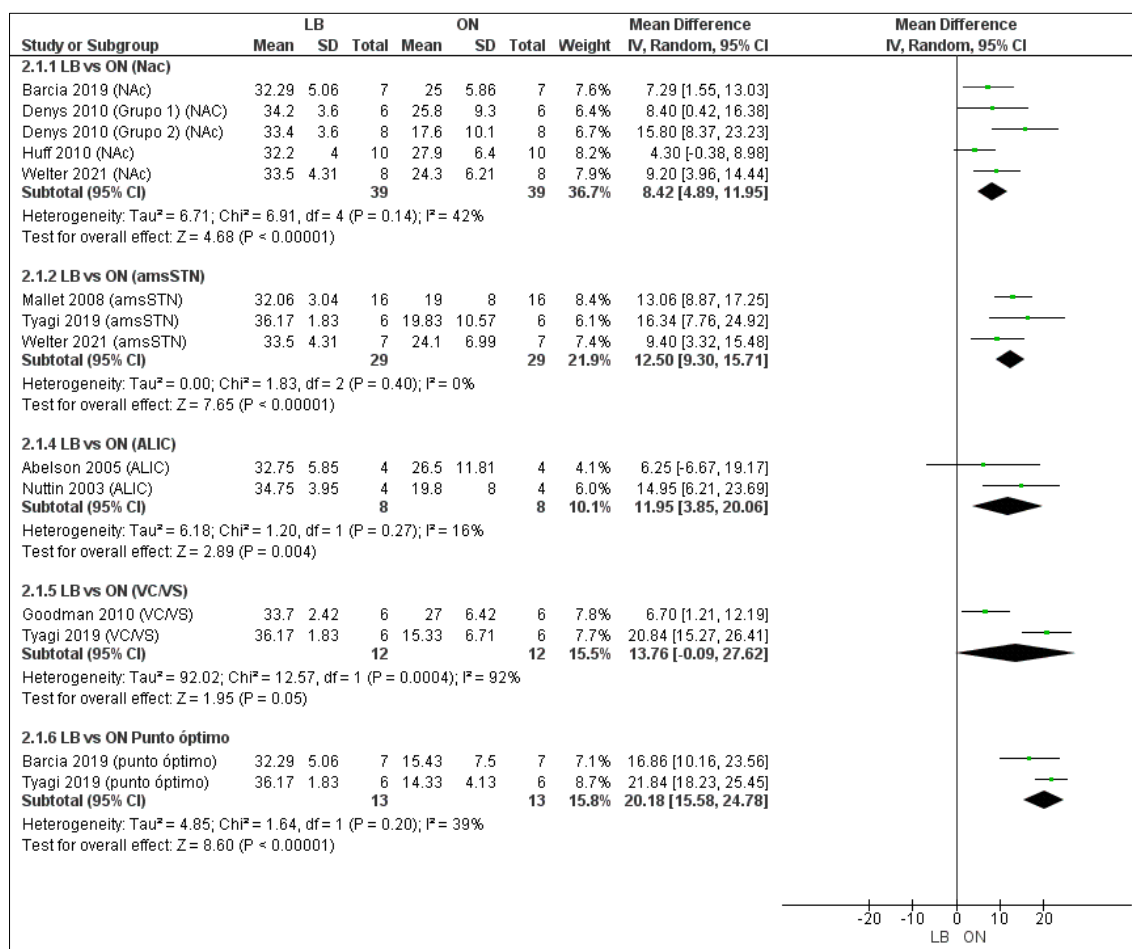
Tres estudios no se pudieron metaanalizar globalmente por no aportar datos desagregados para diferentes dianas terapéuticas (56, 62, 64), lo que supondría una sobreestimación de la muestra si fuesen incluidos, pero fueron incluidos en un metaanálisis que se realizó posteriormente por subgrupos. Otro estudio no reportaba datos de esta comparación (60), por lo que tampoco fue incluido en este metaanálisis.

En la figura 7 se muestran los estimadores para la diferencia de medias entre línea base (LB) vs estimulación activa (ON), según las áreas cerebrales estimuladas o dianas terapéuticas que fue posible metaanalizar con los datos provenientes de 9 estudios (50, 55-57, 59, 61, 62, 64, 65), para explorar la heterogeneidad encontrada.

La diferencia de medias en el subgrupo de estimulación en el Núcleo accumbens (NAC) (4 estudios, 39 pacientes) fue de 8,42 (IC 95 %: de 4,89 a 11,95; $I^2 = 42\%$; $p < 0,00001$); la diferencia de medias en el subgrupo de estimulación en la región anteromedial del núcleo subtalámico (amsSTN) (3 estudios, 29 pacientes) fue de 12,5 (IC 95 %: de 9,3 a 15,71; $I^2 = 0\%$; $p < 0,00001$); y la diferencia de medias en el subgrupo de estimulación de la parte anterior de cada cápsula interna (ALIC) (2 estudios, 8 pacientes) fue de 11,95 (IC 95 %: de 3,85 a 20,06; $I^2 = 16\%$; $p < 0,004$) resultando a favor de la ECP en las tres comparaciones mencionadas. En el caso del subgrupo de estimulación en la cápsula ventral/estriado ventral (VC/VS), la diferencia de medias (2 estudios, 12 pacientes) fue de 13,76 (IC 95 %: de -0,09 a 27,62; $I^2 = 92\%$; $p = 0,05$), aunque no resultó estadísticamente significativa; mientras que, en el punto óptimo de estimulación de cada paciente, la diferencia de medias (2 estudios, 13 pacientes) fue del 20,18 (IC 95 %: de 15,58 a 24,78; $I^2 = 39\%$; $p < 0,00001$), resultando a favor de la ECP. La diferencia de medias global no se ha tenido en cuenta dado el solapamiento de pacientes entre condiciones y el consiguiente riesgo de sobreestimación en los resultados.

Un estudio no reportó datos para esta comparación (60), por lo que no se incluyó en el metaanálisis. En otro estudio las dianas terapéuticas fueron distintas para cada paciente (58), lo que imposibilitó el análisis por subgrupos, pero sus resultados fueron tenidos en cuenta en el metaanálisis de LB vs. ON global mencionado anteriormente.

Figura 7: Forest plot del análisis por subgrupos para la comparación de gravedad del TOC LB vs. ON por área cerebral (medida con Y-BOCS)



Abreviaturas: LB = Línea base; ON: estimulación encendida SD: *standard deviation*, desviación estándar; CI: *confidence interval*, Intervalo de confianza

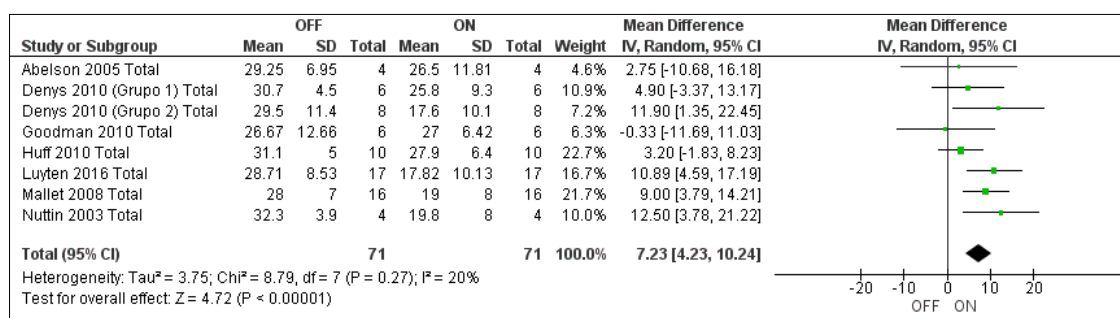
Fuente: Realizado en Review Manager 5.4.1

Para la comparación de la estimulación simulada (OFF) vs estimulación activa (ON) fue posible metaanalizar los resultados de 7 estudios (50, 55, 57-59, 61, 65), que compararon la estimulación activa (ON) frente a la estimulación simulada (OFF) en el tratamiento del TOC (figura 8). Los resultados mostraron una reducción significativa en la gravedad del TOC, medida mediante la escala Y-BOCS, con una diferencia de medias de 7,23 puntos (IC 95 %: 4,23 a 10,24; $p < 0,00001$), a favor de la estimulación activa. Esta reducción de 7 puntos en la escala Y-BOCS se considera una respuesta parcial al tratamiento y, aunque la magnitud del efecto es clínicamente relevante, se ve comprometido por la escasa calidad metodológica de los estudios, con alto riesgo de sesgo en varios dominios, particularmente en el enmascaramiento, la medición del desenlace y la selección de resultados. Además, los estudios fueron cruzados sin fase de lavado, en la mayoría de ellos, con tamaños muestrales pequeños y patrocinio industrial, lo que incrementa el riesgo de sesgo sistemático. Aunque el número de estudios fue limitado y el tamaño total pequeño, lo que sugiere posible sesgo de publicación, el análisis de sensibilidad, excluyendo cada uno de los estudios, mostró que los resultados fueron robustos y estables, ya que ningún estudio individual representaba una modificación sustancial del estimador conjunto por lo que se considera que el impacto de este sesgo es moderado.

En cuanto a la consistencia, la heterogeneidad entre estudios fue baja ($I^2 = 20\%$), lo que demuestra una buena coherencia en la dirección y magnitud del efecto. La precisión de la estimación fue adecuada, ya que el intervalo de confianza (4,23 a 10,24) se mantiene dentro

del rango clínicamente relevante, correspondiente a una reducción parcial de los síntomas (equivalente a una disminución de 7 a 14 puntos en la escala Y-BOCS) (figura 8).

Figura 8: Forest plot del MA para la comparación de gravedad del TOC OFF vs ON (medida con Y-BOCS)



Abreviaturas: OFF: estimulación apagada; ON: estimulación encendida; SD: *standard deviation*, desviación estándar; CI: *confidence interval*, Intervalo de confianza
Fuente: Realizado en Review Manager5.4.1

Aunque el efecto observado es estadísticamente significativo y clínicamente importante, las limitaciones metodológicas y el posible sesgo de publicación reducen la certeza global de la evidencia a nivel bajo según el sistema GRADE (tabla 8).

Tabla 8: Perfil GRADE para la reducción de gravedad del TOC ON vs. OFF (medida con Y-BOCS)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ON	OFF	Absoluto (95% IC)		
7	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^c	se sospecha sesgo de publicación ^d	71	71	DM 7.23 (4.23 a 10.24)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b,c,d}	CRÍTICO

Reducción en puntuación de gravedad en la escala Y-BOCS (ECP ON vs ECP OFF) (seguimiento: media 17 meses)

Abreviaturas: IC: Intervalo de confianza; DM: Diferencia media

Explicaciones:

a. La mayoría de los estudios presentan alto riesgo de sesgo en varios dominios (enmascaramiento, medición y selección de resultados). Estudios cruzados en su mayoría sin fase de lavado, de pequeño tamaño y patrocinados por la industria. Solamente el estudio de Mallet (59) presenta un riesgo moderado de sesgo. Se reduce un nivel.

b. $I^2 = 20\%$ indica heterogeneidad baja y coherencia entre estudios. Los análisis de sensibilidad confirmaron estabilidad del efecto.

c. El IC 95% (4,23–10,24) se mantiene dentro del rango clínicamente relevante.

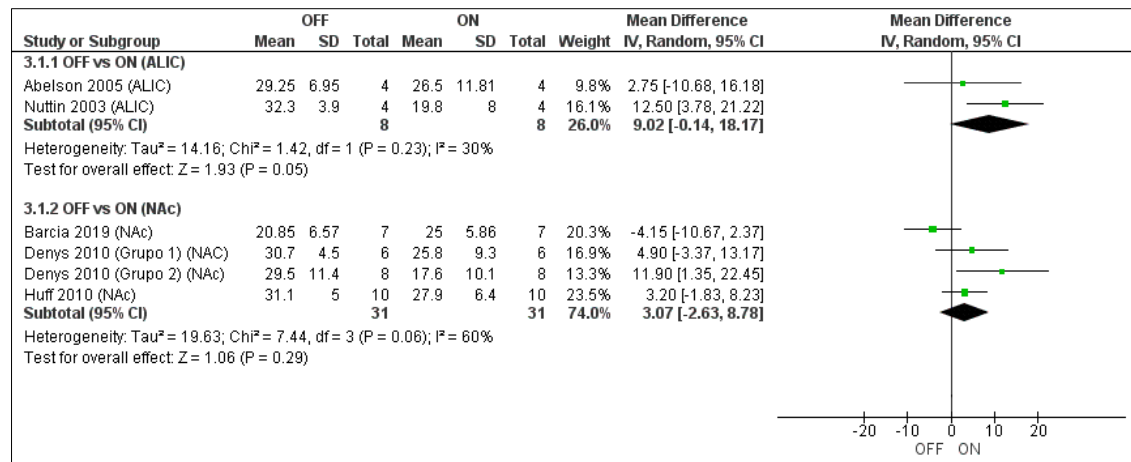
d. Podría haber sesgo de publicación, además del tamaño pequeño de los estudios, 11 de 25 estudios en marcha (44 %) se encuentran en estado desconocido. Se reduce un nivel

Dos estudios (62, 64) no reportan el dato de la estimulación simulada OFF, por lo que no fueron incluidos en el metaanálisis, ni aportaron información sobre esta comparación OFF vs. ON. El estudio de Barcia et al. (56) no se pudo metaanalizar globalmente por aportar datos desagregados para diferentes dianas terapéuticas, lo que supondría una sobreestimación de la muestra si fuese incluido, pero fue incluido en un metaanálisis que se realizó posteriormente por subgrupos. Con relación al estudio de Mosley et al. (60), informa de que la diferencia de puntuaciones OFF vs. ON resulta estadísticamente significativa (a favor de ON), pero no aporta los datos concretos que permita incluirlo en el metaanálisis.

En la figura 9 se muestran los estimadores para la diferencia de medias, según las áreas cerebrales estimuladas o dianas terapéuticas que fue posible metaanalizar, para la comparación estimulación simulada (OFF) vs estimulación activa (ON). La diferencia de medias en el subgrupo de estimulación en la parte anterior de cada cápsula interna (ALIC) (2 estudios,

8 pacientes) fue de 9,02 (IC 95 %: de -0,14 a 18,17; I² = 30 %; p = 0,05); la diferencia de medias en el subgrupo de estimulación en el Núcleo accumbens (NAc) (3 estudios, 31 pacientes) fue de 3,07 (IC 95 %: de -2,63 a 8,78; I² = 60 %; p = 0,29), resultando ambos estimadores no estadísticamente significativos. El estimador conjunto de la diferencia de medias arrojado por este MA no ha sido tenido en cuenta.

Figura 9: Forest plot del análisis por subgrupos para la comparación de gravedad del TOC OFF vs. ON por área cerebral (medida con Y-BOCS)



Abreviaturas: OFF: estimulación apagada; ON: estimulación encendida; SD: *standard deviation*, desviación estándar; CI: *confidence interval*, Intervalo de confianza

Fuente: Realizado en Review Manager 5.4.1

4.3.2 Gravedad del TOC (escala CGI-S)

La gravedad de la patología en base al juicio del profesional clínico fue medido por Mallet 2008 (59) con la escala CGI-S, mientras que Nuttin 2003 (61), presentaba los valores de las subescalas CGI-S y CGI-I. En el estudio de Mallet et al. (59), la puntuación CGI-S (en la que puntuaciones más bajas indican una menor gravedad de la enfermedad) fue significativamente menor al final de la estimulación activa que al final de la estimulación simulada (p = 0,008). En el estudio de Nuttin (61), las puntuaciones CGI se mantuvieron sin cambios en un paciente y mejoraron en los otros tres en la condición de estimulación activada (tabla 9).

Tabla 9: Resultados de gravedad en la escala CGI

Referencia	Tamaño de muestra	Periodos de ECP evaluados	Diana terapéutica	Puntuación CGI
Mallet 2008 (59)	n = 16	3 meses	Línea base	Grupo 1 ON-OFF: Me = 6 (Rango de 5 a 7) Grupo 2 OFF-ON: Me = 6 (Rango de 5 a 7);
			ESTIMULACIÓN SIMULADA (OFF)	Grupo 1 ON-OFF: Me = 6 (Rango de 5 a 7) Grupo 2 OFF-ON: Me = 5 (Rango de 2 a 6)
			ESTIMULACIÓN ON en la región anteromedial del núcleo subtalámico (amSTN)	Grupo 1 ON-OFF: Me = 4 (Rango de 1 a 5) Grupo 2 OFF-ON: Me = 5 (Rango de 2 a 6); DM Grupo 1 ON-OFF: M = -3; IC 95% [-4 a -8]; DM Grupo 2 OFF-ON: M = -3; IC 95% [-2 a 1]; p = 0,01
Nuttin 2003 (61)	n = 4	3 meses	STN	CGI-S (CGI-Severity) ON: 3.3, SD=0.96 OFF: 5, SD=0 CGI-I (Improvement) ON: 4.5 OFF: 3

Abreviaturas: ECP: estimulación cerebral profunda, n: número, CGI-S: Clinical Global Impression-Severity Scale, CGI-I: Clinical Global Impression-Improvement Scale, DM: diferencia de medias, M: media; Me: mediana; IC: intervalo de confianza, STN: Región anteromedial del núcleo subtalámico, On: encendido, Off: apagado

Fuente: elaboración propia con datos de los estudios.

Los dos estudios (59, 61) evidencian una reducción significativa en la puntuación de gravedad clínica (CGI) tras la estimulación activa en comparación con la simulada, lo que sugiere un posible beneficio terapéutico de la intervención. No obstante, la certeza global de la evidencia se considera muy baja debido a diversas limitaciones metodológicas (tabla 10). Por tanto, aunque los hallazgos apuntan hacia una mejoría clínica potencial, la confianza en la evidencia es limitada.

Tabla 10: Perfil GRADE para la reducción de gravedad del TOC medida con CGI

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	se sospecha sesgo de publicación ^c	Mallet 2008 (59): La puntuación CGI (en las menores puntuaciones indican una menor gravedad de la enfermedad) fue significativamente menor al final de la estimulación activa (ON) que al final de la estimulación simulada (ON vs OFF; DM= -3, de -4 a -0.8 IC 95 %, p = 0,008). Nuttin 2003 (61): se encontraron menores puntuaciones al final de la estimulación activa (ON; M=3,3, DE= 0,96) que al final de la estimulación simulada (OFF; M= 5, DE= 0).	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	CRÍTICO

Abreviaturas: CGI: Clinical Global Impression

Explicaciones

a. El estudio de Nuttin (61) presentan alto riesgo de sesgo en varios dominios (enmascaramiento, medición y selección de resultados). El estudio de Mallet (59) presenta un riesgo moderado de sesgo. Ambos estudios patrocinados por la industria. Se reduce un nivel

b. Pequeño tamaño muestral. Se reduce un nivel

c. Podría haber sesgo de publicación, además del tamaño pequeño de los estudios, 11 de 25 estudios en marcha (44 %) se encuentran en estado desconocido. Se reduce un nivel.

4.3.3 Calidad de vida

La calidad de vida se midió solo en el estudio de Goodman 2010 (50), mediante el cuestionario el SF-36. Los autores encontraron que solo el ítem SF-36-V (Subescala de vitalidad de la encuesta: vigor-actividad, fatiga-inercia y vitalidad) presentó una diferencia significativa en el análisis de varianza para medidas repetidas obtenidas durante los primeros 12 meses de activación de ECP (p = 0.079). El resto de los ítems no mostraron diferencias significativas entre los grupos ON y OFF (tabla 11).

Sin embargo, la certeza global de la evidencia se considera muy baja debido a importantes limitaciones metodológicas. El estudio presenta un alto riesgo de sesgo, derivado de la ausencia de enmascaramiento, el posible sesgo de reporte y el financiamiento por la industria. Además, el tamaño muestral muy reducido ($n = 6$) limita la precisión y generalización de los resultados (tabla 12).

Tabla 11: Resultados de calidad de vida

Referencia	Tamaño de muestra	Periodos de ECP activada evaluados	Diana terapéutica	Puntuación SF-36
Goodman 2010 (50)	$n = 6$	1 mes	Cápsula ventral/estriado ventral (VC/VS)	ECP ON vs ECP OFF (Valor F y p): SF-36 PF: $F(9,22) = 1.52, p = .2025$ SF-36 RP: $F(9, 22) = .94, p = .5143$ SF-36 BP: $F(9, 21) = 2.27, p = .0587$ SF-36 GH: $F(9, 22) = .98, p = .4861$ SF-36 V: $F(9,22) = 3.50, p = .0079$ SF-36 SF: $F(9, 22) = 1.77, p = .1326$ SF-36 RE: $F(9, 22) = 1.63, p = .1680$ SF-36 MH: $F(9, 22) = 1.39, p = .2536$ SF-36 Total: $F(9, 22) = .82, p = .6038$

Abreviaturas: n: número, STN: Región anteromedial del núcleo subtalámico, On: encendido, Off: apagado, SF-36 BP, Medical Outcomes Study Short Form Health Survey bodily pain subscale; SF-36 GH, Medical Outcomes Study Short Form Health Survey general health subscale; SF-36 MH, Medical Outcomes Study Short Form Health Survey mental health subscale; SF-36 PF, Medical Outcomes Study Short Form Health Survey physical functioning subscale; SF-36 RE, Medical Outcomes Study Short Form Health Survey role limitations due to emotional problems subscale; SF-36 RP, Medical Outcomes Study Short Form Health Survey role limitations due to personal health problems subscale; SF-36 SF, Medical Outcomes Study Short Form Health Survey social functioning subscale; SF-36 Total, Medical Outcomes Study Short Form Health Survey total score; SF-36 V, Medical Outcomes Study Short Form Health Survey vitality subscale.

Fuente: elaboración propia con datos de los estudios.

Tabla 12: Perfil GRADE para la calidad de vida

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación ^c	Sola la puntuación SF-36-V (vitalidad) aumentó (mejoró) significativamente ON vs OFF [$F(9,22) = 3,50, p = 0,0079$]	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	

Abreviaturas: ON: encendido; OFF: apagado

Explicaciones

a. Muestra muy pequeña ($n=6$), el personal no está cegado y hay un posible sesgo de reporte. Estudio financiado por la industria. Se reduce un nivel

b. Pequeño tamaño muestral. Se reduce un nivel

c. Podría haber sesgo de publicación, además del tamaño pequeño del estudio, 11 de 25 estudios en marcha (44 %) se encuentran en estado desconocido. Se reduce un nivel.

4.3.4 Funcionamiento (escala GAF)

La medición del funcionamiento mediante la escala GAF (donde puntuaciones más altas indican niveles más altos de funcionamiento), solo fue utilizada en el estudio de Mallet 2008 (59) donde se encontró una puntuación significativamente mayor después de la estimulación activa que después de la estimulación simulada (puntuación media al final de la estimulación activa, 56 ± 14 vs 43 ± 8 ; $p = 0,005$) (tabla 13).

Tabla 13: Resultados de funcionamiento

Referencia	Tamaño de muestra	Periodos de ECP evaluados	Diana terapéutica	Puntuación GAF
Mallet 2008 (59)	n = 16	3 meses	Línea base	Grupo 1 ON-OFF: Me = 39 (Rango de 30 a 48) Grupo 2 OFF-ON: Me = 40 (Rango de 25 a 51);
			ESTIMULACIÓN SIMULADA (OFF)	Grupo 1 ON-OFF: Me = 41 (Rango de 31 a 50) Grupo 2 OFF-ON: Me = 42 (Rango de 25 a 55)
			ESTIMULACIÓN ON en región anteromedial del núcleo subtalámico (amSTN)	Grupo 1 ON-OFF: Me = 52 (Rango de 45 a 90) Grupo 2 OFF-ON: Me = 52 (Rango de 35 a 80); DM Grupo 1 ON-OFF: M = 16; IC 95 % [3 a 30]; DM Grupo 2 OFF-ON: M = 12; IC 95 % [-0.6 a 25]; $p = 0,005$

Abreviaturas: n: número, STN: Región anteromedial del núcleo subtalámico, On: encendido, Off: apagado, Me, mediana; M: media; IC, intervalo de confianza.

Fuente: elaboración propia con datos de los estudios.

Como en variables anteriores la certeza global de la evidencia se considera muy baja debido a importantes limitaciones metodológicas (tabla 14).

Tabla 14: Perfil GRADE para el funcionamiento evaluado con GAF

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Funcionamiento evaluado con GAF									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	se sospecha sesgo de publicación ^c	La puntuación GAF (en la que las puntuaciones más altas indican mejores niveles de funcionamiento) fue significativamente mayor tras la estimulación activa que tras la estimulación simulada (puntuación media al final de la estimulación activa ON, 56±14 frente a OFF 43±8; p = 0,005).	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	CRÍTICO

Abreviaturas: ON: encendido; OFF: apagado

Explicaciones

a. Riesgo poco claro relacionado con el cegamiento y la generación de la secuencia de aleatorización. Se reduce un nivel

b. Pequeño tamaño muestral. Se reduce un nivel

c. Podría haber sesgo de publicación, además del tamaño pequeño de los estudios, 11 de 25 estudios en marcha (44 %) se encuentran en estado desconocido. Se reduce un nivel.

4.3.5 Función cognitiva

El efecto de la ECP en la función cognitiva fue evaluado en 6 estudios. Los dominios evaluados y tareas fueron diferentes en los estudios incluidos. Globalmente los principales dominios evaluados fueron la memoria, atención, función ejecutiva, flexibilidad cognitiva, fluidez verbal y habilidad intelectual.

La mayor parte de los estudios no encontraron un efectos relevantes y/o significativos de la ECP en la función cognitiva (50, 55, 56, 59). En un estudio se encontró que solo la ECP ON en amSTN (no en ECV/VS) mejoró significativamente la flexibilidad cognitiva (62) en comparación con la línea base y en otro que la estimulación activa del núcleo subtalámico aumentó la impulsividad decisional en comparación con la estimulación simulada (63) (tabla 15).

La certeza global de la evidencia se califica como muy baja debido a diversas limitaciones (tabla 16). La mayoría de los estudios presentan una alta heterogeneidad metodológica, con diferentes pruebas neuropsicológicas aplicadas para valorar distintos dominios, lo que dificulta la comparación y la interpretación global de los resultados.

Tabla 15: Principales resultados sobre función cognitiva

Referencia Tamaño muestral	Dominios cognitivos evaluados y tareas	Resultados Funcionamiento cognitivo
Barcia 2019 (56) n = 7 pacientes	Aprendizaje, memoria, control cognitivo e inhibición, fluencia fonológica verbal, fluencia verbal fonológica, memoria de trabajo, atención sostenida y dividida, capacidad de cambio de conjuntos. Free Cued Serial Recall Test, Stroop Color-Word Interference Test; WAIS-IV; Trail Making test subtest A (TMT-A) and subtest B (TMT-B), Card Sorting Test.	La ECP no produjo efectos significativos en la función cognitiva de los pacientes, ya que no se encontraron diferencias importantes en las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas. Solo se encontró un efecto significativo en el Trail Making Test-B (TMT-B). En los 7 pacientes, en comparación con la línea base (Me=155 s) la estimulación en C0 (Me= 77 s), C1 (Me=62,5 s), y estimulación simulada (Me=66 s) produjo una disminución significativa del tiempo de ejecución del TMT-B (P=0,018; P=0,046; P= 0,018, para C0, C1 y estimulación simulada vs. línea base, respectivamente).
Tyagi 2019 (62) n = 6 pacientes	Flexibilidad cognitiva Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery Intra-Extra Dimensional Set-Shift (IED) task.	El único efecto significativo de la ECP fue la mejora de los errores EDS. Los cambios en los errores EDS fueron significativos en el caso de la amSTN, pero no en el de la ECP VC/VS (línea base vs amSTN: p = 0,003; línea base vs VC/VS: p = 0,157; amSTN vs VC/VS: p = 0,018).
Voon 2017 (63) n = 12 pacientes	Impulsividad decisional Tarea de cuentas y cuestionario de elección monetaria	La ECP del STN ON vs OFF se asoció con una menor acumulación de pruebas (menos cuentas, mayor impulsividad) (P = 0,04) y una mayor impulsividad en la elección (mayor descuento por demora) (P = 0.03). La estimulación del núcleo subtalámico aumenta la impulsividad decisional y mejora la reducción del retraso.
Goodman 2010 (50) n = 6 pacientes	Rendimiento cognitivo Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST), las Escalas de Personalidad de Karolinska, el Test de Asociación Oral de Palabras Controlado, la Tarea de Aprendizaje Verbal de Hopkins, el Tablero de Clavijas Ranurado, la Tarea de la Torre de Londres y una medida de la capacidad de memoria de trabajo (Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler-Tercera Edición Digit Span). Con respecto a la WCST, se utilizó la versión informatizada (WCST-Computerized Version Three, para Windows).	Los resultados indicaron que la eficacia clínica de la ECP se logró sin morbilidad neuropsicológica significativa. A los 6 meses después de la ECP, sólo el 2,1 % (1 de 42) de las comparaciones de cambio mostraron un declive en los respondedores (un paciente menores puntuaciones en el reconocimiento del HVLT), mientras que sólo el 7,1% (3 de 42) de las comparaciones mostraron un declive en los no respondedores (uno mostró una reducción en el reconocimiento del HVLT, uno mostró un declive en el rendimiento del Pegboard no dominante, y uno mostró una reducción en la puntuación bruta de la amplitud de dígitos del WAIS-III). Al año, el 5,4 % (3 de 56) de las comparaciones que respondieron mostraron una disminución, mientras que el 10,7% (3 de 28) de las comparaciones que no respondieron disminuyeron. Por el contrario, el 14,3 % (6 de 42) de las comparaciones que respondieron y el 21,4 % (9 de 42) de las comparaciones que no respondieron mostraron una mejoría a los 6 meses.
Mallet 2008 (59) n = 16 pacientes	Atención, funciones ejecutivas, aprendizaje verbal y toma de decisiones. Hopkins Verbal Learning Test, Trail Making Test A, Trail Making Test B-A, Interference Stroop score, Digit Ordering, Digit Symbol Coding, and Lexical Fluency.	Las puntuaciones neuropsicológicas al final de la estimulación activa (ON) no difirieron significativamente de las puntuaciones al final de la estimulación simulada (OFF).

Referencia Tamaño muestral	Dominios cognitivos evaluados y tareas	Resultados Funcionamiento cognitivo
Abelson 2005 (55) n = 4 pacientes	Atención simple, memoria de trabajo, fluidez, velocidad de procesamiento y flexibilidad mental mediante una batería de pruebas neuropsicológicas (como Corsi Block Span, Digit Span, Stroop Test, CVLT, WCST, entre otras)*, realizadas al inicio, al finalizar la fase doble ciego y tras seis meses de estimulación continua.	No se encontraron patrones consistentes de cambio en las puntuaciones de rendimiento cognitivo con la estimulación entre los sujetos.

*(Corsi Block Span, Digit Span, Stroop Color y Word Test). California Verbal Learning Test, Category Test, Finger Tapping Speed, Fragmented Pictures, Grooved Pegboard Test, Minnesota Multiphasic Personality Inventory–2, Money Road Map Test, Strength of Grip, Visual–Spatial Learning Test, Wechsler Adult Intelligence Scales–Revised, Wechsler Memory Scale–Russell Modification y Wisconsin Card Sorting Test–Modified) al inicio, después de completar la fase de doble ciego y después de 6 meses de estimulación continua.

Fuente: elaboración propia con datos de los estudios

Tabla 16: Perfil GRADE para la función cognitiva

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			

Función cognitiva evaluada von distintos test y tareas neuropsicológicas

6	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	se sospecha sesgo de publicación ^c	La mayor parte de los estudios no encontraron un efecto significativo de la ECP en la función cognitiva (50, 55, 56, 59). En un estudio se encontró que solo la ECP en amSTN (no en ECV/VS) mejoró significativamente la flexibilidad cognitiva (62) y en otro que la estimulación del núcleo subtalámico aumentó la impulsividad decisional (63).	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	------------------------	---	--	-----------------------------------	---------

Explicaciones

a. La mayoría de los estudios presentan alto riesgo de sesgo en varios dominios (enmascaramiento, medición y selección de resultados). Estudios cruzados en su mayoría sin fase de lavado, de pequeño tamaño y patrocinados por la industria. Solamente el estudio de Mallet (59) presenta un riesgo moderado de sesgo. Se reduce un nivel.

b. Diferentes test y tareas neuropsicológicas empleadas para la evaluación de diferentes dominios. Se reduce un nivel

c. Podría haber sesgo de publicación, además del tamaño pequeño de los estudios, 11 de 25 estudios en marcha (44 %) se encuentran en estado desconocido. Se reduce un nivel.

4.3.6 Satisfacción y perspectiva de los pacientes

Ningún estudio incluido reportó resultados relacionados con la satisfacción y perspectiva de los pacientes. Algunos estudios recogieron resultados de seguridad relacionados con molestias percibidas por los pacientes y, por lo tanto, se recogen en el apartado de seguridad.

4.4 Resultados de seguridad

Del total de estudios revisados ($n = 12$), 10 de ellos analizaron la frecuencia de eventos adversos en un total de 103 pacientes.

La mayoría de los estudios reportaron el total de eventos adversos que se produjeron durante el estudio tanto en estimulación activa y simulada, excepto Mallet et al. (59) que recogieron la frecuencia de eventos en los pacientes que recibieron estimulación activa versus simulada. La mayoría de los estudios analizados reportaron los eventos adversos observados en función de si están relacionados con la estimulación, la implantación/cirugía o el dispositivo (tabla 17 y su perfil GRADE en la tabla 18) o en función de si se trata de eventos adversos graves o no (tabla 19 y su perfil GRADE en la tabla 20).

Cuatro estudios ($n = 57$ pacientes) reportaron un total de 52 eventos adversos clasificados como graves (91,22 %) (58-60, 64), siendo los más frecuentes alteraciones del estado de ánimo o ansiedad [$n = 14$; (59, 60, 64)] mal posición, migración o problemas con los electrodos [$n = 7$; (58, 60, 64)], crisis epilépticas [$n = 5$; (58)], infecciones [$n = 3$; (60, 64)], hemorragias intracraneales [$n = 2$; (58)], intentos de suicidio [$n = 2$; (58)]. Mallet et al. (59) reportaron 10 eventos graves (10 casos/16 pacientes, 62,5 %), 7 en el grupo que recibió estimulación activa frente a 3 casos en la estimulación simulada.

La frecuencia de eventos adversos relacionados con la cirugía o la implantación (por ejemplo: infección, náuseas, vómitos entre otros) fue reportado en 6 estudios (50, 57, 60, 62, 64, 65), y se situó entre el 22 % mostrado por Mosley et al. (60) hasta el 106,2 % observado por Denys et al. (57) (17 eventos/16 pacientes). Goodman et al. (50) reportaron eventos relacionados con la cirugía, pero no indicaron el número que se produjo. Tyagi et al. (62) y Huff et al. (65) no observaron ningún caso de eventos adversos relacionados con la cirugía.

Cuatro estudios reportaron la frecuencia de eventos adversos relacionados con el dispositivo (por ejemplo: rotura del electrodo, incorrecto funcionamiento del estimulador, sensación de cables, disestesia en la región subclavicular, entre otros), que fue del 10 % (1 caso/10 pacientes) (65), 37,5 % (9 casos/24 pacientes) (58) y el 87,5 % (14 casos/16 pacientes) (57). Goodman et al. (50) también observaron eventos adversos relacionados con el fallo del dispositivo, pero no indicaron la frecuencia de ocurrencia de dicho evento.

En cuanto a la frecuencia de eventos adversos asociados a la estimulación, fue reportada en 4 estudios. Welter et al. (64) indicaron una frecuencia de este tipo de eventos del 37,5 % (3 casos/8 pacientes). Mientras que otros dos estudios mostraron varios eventos por paciente, 18 eventos en 6 pacientes (300 %) (62) y 56 eventos en 16 pacientes (350 %) (57). Goodman et al. (50) reportaron 6 eventos adversos (4 casos de hipomanía, 1 caso de insomnio y 1 caso de exacerbación del TOC), y además observaron en todos los pacientes elevación del estado de ánimo y dificultad de conciliación del sueño en algunos pacientes. Huff et al. (65) reportaron agitación y ansiedad transitorios tras un aumento del voltaje, que revirtió tras la reducción del voltaje en 4 pacientes; y en 1 paciente dificultades de concentración y fallos de memoria, que desaparecieron tras modificar los parámetros de estimulación.

Tabla 17: Eventos adversos en función de la causa

Autor/año/País	Tamaño muestral	Seguimiento	Relacionados con cirugía	Relacionados con estimulación	Relacionados con dispositivo
Welter 2021 (64)* Francia	n =8	19 meses	3	3	No reportado
Mosley 2021 (60)† Australia	n=9	12 meses	2	No reportado	No reportado
Tyagi 2019 (62)‡ Reino Unido	n=6	15 meses	0	18	No reportado
Luyten 2016 (58) Bélgica	n=24	Media: 72 meses (rango: 15-171)	No reportado	No reportado	9
Goodman 2010 (50) EUA	n=6	11,4 meses	No se recoge la frecuencia de cada evento Molestias en la zona quirúrgica, dolor en la incisión, cefalea, náuseas, hormigueo o entumecimiento del cuero cabelludo y dolor de garganta relacionado con la intubación	7	No se recoge la frecuencia de cada evento Agotamiento de la batería del neuroestimulador implantable o desconexiones inadvertidas del dispositivo
Denys 2010 (57) Países Bajos	n=16	21 meses	17	56	14
Huff 2010 (65) Alemania	n=10	6 meses en fase de ECA doble ciego Hasta 12 meses de seguimiento	0	13 (eventos adversos relacionados con el neuroestimulador)	

*Dos eventos relacionados con la enfermedad (en uno de ellos se produjo un incremento de la ansiedad).

†Siete eventos no relacionados con la implantación. Efectos adversos psiquiátricos (todos transitorios excepto la reducción de la libido): 1 caso de sonambulismo, libido reducida y agitación leve con amplitudes de estimulación más altas. Otros: 1 caso de pústula en el sitio del IPG, ajuste del cable detrás de la oreja.

‡Ocho eventos adversos no relacionados con la estimulación

Fuente: elaboración propia con datos de los estudios

La evidencia disponible sobre la seguridad de la ECP presenta muy baja certeza debido al alto riesgo de sesgo, la inconsistencia de los resultados, la variabilidad en los procedimientos y parámetros de estimulación y la posible existencia de sesgo de publicación (tabla 18). Por lo tanto, los hallazgos deben interpretarse con precaución.

Tabla 18: Perfil GRADE para los eventos adversos en función de la cirugía, el dispositivo o la estimulación

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Seguridad evaluada mediante los eventos adversos relacionados con la cirugía									
6	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación ^d	La frecuencia de eventos adversos relacionados con la cirugía o la implantación (por ejemplo: infección, náuseas, vómitos, entre otros), se situó entre el 22 % hasta el 106,2 %. En un estudio no se identificó ningún evento adverso asociado a la cirugía.	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c,d}	CRÍTICO
Seguridad evaluada mediante los eventos adversos relacionados con el dispositivo									
4	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación ^d	Cuatro estudios reportaron la frecuencia de eventos adversos relacionados con el dispositivo (por ejemplo: rotura del electrodo, incorrecto funcionamiento del estimulador, sensación de cables, disestesia en la región subclavicular, entre otros), que fue del 10 % (1caso/10 pacientes) (65), 37,5 % (9 casos/24 pacientes) (58) y el 87,5 % (14 casos/16 pacientes) (57). Goodman et al (50) también observaron eventos adversos relacionados con el fallo del dispositivo, pero no indicaron la frecuencia de ocurrencia de dicho evento.	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c,d}	CRÍTICO
Seguridad evaluada mediante los eventos adversos relacionados con la estimulación									
5	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación ^d	1 estudio (64) indicaron una frecuencia de este tipo de eventos del 37,5 % (3 casos/8 pacientes). Mientras que otros dos estudios mostraron varios eventos por paciente, 18 eventos en 6 pacientes (300 %) (62) y 56 eventos en 16 pacientes (350 %) (57). Goodman 2010 (50) reportaron 6 eventos adversos (4 casos de hipomanía, 1 caso de insomnio y 1 caso de exacerbación del TOC), y además observaron en todos los pacientes elevación del estado de ánimo y dificultad de conciliación del sueño en algunos pacientes. Huff 2010 (65) reportaron agitación y ansiedad transitorios tras un aumento del voltaje, que se revirtió tras la reducción del voltaje en 4 pacientes; y en 1 paciente dificultades de concentración y fallos de memoria, que desaparecieron tras modificar los parámetros de estimulación.	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c,d}	CRÍTICO

Explicaciones

- a. La mayoría de los estudios presentan alto riesgo de sesgo en varios dominios (enmascaramiento, medición y selección de resultados). Estudios cruzados en su mayoría sin fase de lavado, de pequeño tamaño y patrocinados por la industria. Se reduce un nivel
- b. Variabilidad relevante en los eventos adversos reportados en los diferentes estudios. Se reduce un nivel
- c. Existe variabilidad relevante en los estudios en cuanto a las áreas estimuladas, comparaciones realizadas (con línea base, ON vs OFF) y en cuanto a los parámetros de la estimulación. Se reduce un nivel
- d. Podría haber sesgo de publicación, además del tamaño pequeño de los estudios, 11 de 25 estudios en marcha (44 %) se encuentran en estado desconocido. Se reduce un nivel.

Tabla 19: Eventos adversos en función de la gravedad

Autor/año/País	Tamaño muestral	Seguimiento	EA graves (n)	EA no graves(n)
Welter 2021 (64) Francia	n=8	19 meses	8	No reportado
Mosley 2021 (60) Australia	n=9	12 meses	9 (reportados en 4 pacientes)	No reportado
Luyten 2016 (58) Bélgica	n=24	Media: 72 meses (rango: 15-171)	25	No reportado
Mallet 2008 (59) Francia	n=16	10 meses	10	13
Abelson 2005 (55) EUA	n=4	Media: 12,9 meses (rango: 4-23)	6*	
Nuttin 2003 (61) Bélgica y Suecia	n=4	Media: 18,8 meses (rango: 3-31)	11*	

* No se especifica la gravedad

Fuente: elaboración propia con datos de los estudios

De acuerdo con la evaluación GRADE (tabla 20), la certeza global de la evidencia para todos los desenlaces de seguridad (por tipo y gravedad de los eventos) fue muy baja y de importancia crítica para la toma de decisiones. Esta baja certeza se debe a el alto riesgo de sesgo en los estudios, la inconsistencia y variabilidad relevante entre estudios en cuanto a los procedimientos quirúrgicos, áreas estimuladas, comparadores y parámetros de estimulación, la imprecisión de las estimaciones debido al número reducido de participantes y al posible sesgo de publicación.

Aunque la mayoría de los eventos adversos reportados fueron manejables o reversibles, la frecuencia de complicaciones, junto con la muy baja certeza de la evidencia, impide establecer conclusiones firmes sobre el perfil de seguridad de la ECP.

Tabla 20: Perfil GRADE para los eventos adversos en función de la gravedad

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
4	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	se sospecha sesgo de publicación ^c	Cuatro estudios (n=57 pacientes) reportaron un total de 52 eventos adversos clasificados como graves (91,22 %) (58-60, 64).	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	CRÍTICO

Explicaciones

a. La mayoría de los estudios presentan alto riesgo de sesgo en varios dominios (enmascaramiento, medición y selección de resultados). Estudios cruzados en su mayoría sin fase de lavado, de pequeño tamaño y patrocinados por la industria. Solamente el estudio de Mallet (ref) presenta un riesgo moderado de sesgo. Se reduce un nivel.

b. Variabilidad relevante en los eventos adversos reportados en los diferentes estudios. Se reduce un nivel

c. Podría haber sesgo de publicación, además del tamaño pequeño de los estudios, 11 de 25 estudios en marcha (44 %) se encuentran en estado desconocido. Se reduce un nivel.

La valoración de la calidad de la evidencia para cada una de las variables de resultado consideradas se presenta en el anexo C.

La certeza de la evidencia fue clasificada según el sistema GRADE como baja. La calidad de la evidencia para todos los resultados se bajó debido a riesgo de sesgo e imprecisión. En el caso de los eventos adversos también se disminuyó debido a la presencia de inconsistencia. En ningún caso se disminuyó la calidad de la evidencia debido a ser considerada indirecta.

4.5 Estudios en marcha

Hemos identificado una serie de estudios en curso que abordan esta cuestión, que aportarán pruebas valiosas para informar a los responsables de la toma de decisiones en un futuro próximo.

Se revisaron 59 estudios en marcha, de los cuales 25 cumplían criterios de inclusión. De estos 25 estudios, 5 se encuentran en estado desconocido, 8 están en activo y no reclutando pacientes, 1 completo y 11 están reclutando pacientes.

El tamaño muestral de los estudios que están reclutando es de 2-60 pacientes y los países en los que se están realizando son Israel (n = 1), China (n = 7), Alemania (n = 1), Canadá (n = 1), Bélgica (n = 3), Australia (n = 2), Irán (n = 1), EUA (n = 8) y uno multicéntrico. La información detallada de los estudios se presenta en el anexo G.

5 DISCUSIÓN

Los pacientes candidatos a estimulación cerebral profunda para trastornos psiquiátricos representan, por definición, casos extremadamente graves y resistentes, que han agotado todas las alternativas terapéuticas disponibles y que, en muchos casos, se encuentran en situaciones de profunda incapacidad funcional, riesgo clínico sostenido y un sufrimiento que compromete gravemente su calidad de vida.

La metodología empleada combinó rigor científico, actualización continua y enfoque participativo, asegurando la relevancia y aplicabilidad de los resultados. Esta síntesis de evidencia viva se caracteriza por su transparencia, siguiendo las recomendaciones de Bendersky et al. (66). La formulación de la pregunta en formato PICOD permitió definir claramente la población. La estrategia de búsqueda, amplia y sin restricciones de idioma o fecha, garantizó la exhaustividad en la identificación de la evidencia disponible. Mientras que la aplicación del enfoque GRADE aportaron solidez y transparencia a la valoración de la certeza de la evidencia. El metaanálisis de la escala Y-BOCS permitió una síntesis cuantitativa precisa de la efectividad de la intervención. Además, la participación de representantes de pacientes en la revisión del protocolo añadió una perspectiva centrada en el usuario.

Se han identificado 12 ensayos clínicos que compararon la ECP (ECP ON) con la ECP simulada (ECP OFF), la mayoría fueron estudios pequeños ($n < 10$ pacientes), con seguimiento mediano de 18 meses y tienen un diseño cruzado. La edad media de los participantes osciló entre 36 y 47,9 años, con predominio femenino variable (50-87 %). El estudio de Nuttin et al. (61) no reportó la edad ni el sexo de los participantes. La gravedad basal del TOC, evaluada mediante la escala Y-BOCS, fue informada en el 91 % de los estudios, con puntuaciones alta (Y-BOCS 32-36), confirmando que los estudios se centraron en TOC refractario a diferentes terapias farmacológicas y de psicoterapia. Aunque cabe destacar que en los estudios no se reporta si estas terapias fueron proporcionadas de manera concomitante, lo que señalaría el nivel de gravedad de los pacientes incluidos. Los ECA usaron distintos modelos de Medtronic, con variabilidad en frecuencia, voltaje y ancho de pulso, lo que refleja la falta de estandarización en ECP.

Los estudios analizados mediante la herramienta RoB2, con la modificación de estudios cruzados, presentan un alto riesgo de sesgo en dominios clave, como la medición de resultados, la selección de desenlaces y el efecto de arrastre en diseños cruzados, lo que compromete su validez interna. Además, más de la mitad presentó incertidumbre en la aleatorización y el 75 % mostró un riesgo global alto. A esto se suma que todos los estudios fueron patrocinados por la industria y que, contaron con un pequeño tamaño muestral, por tanto, los resultados podrían estar distorsionados por el azar; sin embargo, este sesgo podría corregirse al hacer la revisión sistemática con el metaanálisis, el número de pacientes incluidos sigue siendo pequeño, con un total de 122 pacientes tratados. Todo esto lleva a que la calidad de la evidencia fue baja, lo que reduce la generalización de los resultados. Esto coincide con lo señalado por las revisiones de Gadot et al. (3) y Mar-Barrutia et al. (4), quienes destacan que los diseños cruzados y los tamaños pequeños comprometen la validez interna.

También se han observado otros aspectos metodológicos no contemplados en las herramientas de valoración de riesgo de sesgo que pueden influir en la aplicabilidad de los resultados reportados. Tres estudios (55, 64, 65) emplearon criterios de uso de la ECP diferentes a los empleados en la práctica habitual. Huff et al. (65) emplearon una estimulación unilateral en lugar de la habitual bilateral; Welter et al. (64) utilizaron tres periodos de estimulación activa de tres meses cada uno, intercalados con un mes de estimulación simulada; Abelson et al. (55) evaluaron periodos ON/OFF de solo tres semanas, cuando suele ser de al menos 3 meses en la evaluación de la ECP o de tratamientos farmacológicos. No

obstante, el análisis de sensibilidad tipo *leave-one-out* del metaanálisis no modificó el resultado global tras excluir cada estudio individualmente, lo que refuerza la robustez de los hallazgos.

Además, cabe resaltar que la evidencia relacionada con resultados como la calidad de vida y la funcionalidad es especialmente insuficiente. La calidad de vida derivada únicamente de 1 estudio (50) de seis pacientes, encontró solo diferencias con respecto a la no intervención en el ítem sobre vitalidad de la escala SF-36. Ninguno de los estudios evaluados analizó la satisfacción o perspectiva de los pacientes.

5.1 Discusión de los resultados clínicos

Los principales resultados de esta revisión apuntan en la misma dirección que los obtenidos por revisiones sistemáticas previas, tanto de efectividad como de seguridad, aunque la magnitud y consistencia del efecto varía. Gadot et al. (3) reportan una reducción media significativa, mientras que Martinho et al. (54) destacan mejoras concomitantes en síntomas de ánimo.

La revisión sistemática de Gadot et al 2021 (3), que incluyó todo tipo de diseños, proporciona resultados para una muestra total de 352 pacientes con TOC grave y resistente (9 ECA, $n = 97$ y 25 no-ECA, $n = 255$). Esta revisión encontró una reducción de 14,3 puntos en la escala Y-BOCS, y una tasa de respuesta en el último seguimiento de 66 % de pacientes calificados como respondedores. Aproximadamente el 70 % de los estudios (24 de 34; $n = 249$) reportaron información sobre eventos adversos graves, que incluyeron complicaciones relacionadas con el hardware, infecciones, convulsiones, intentos de suicidio, hemorragia intracraneal, y el desarrollo de obsesiones nuevas asociadas a la estimulación. Aproximadamente un 31 % de los pacientes ($n = 78$) presentaron algún evento adverso grave. Mar-Barrutia et al. (4), que también incluyeron todo tipo de diseños, analizaron el efecto de los estudios a corto (período medio de seguimiento de $18,5 \pm 8,0$ meses) y largo plazo (período medio de seguimiento fue de $18,5 \pm 8,0$ meses para los estudios a corto plazo y de $63,7 \pm 20,7$ meses). En esta revisión se encontró una reducción media en la escala Y-BOCS del $47,4 \% \pm 21\%$ en estudios a corto plazo y del $47,2 \% \pm 9,9 \%$ en estudios a largo plazo. La respuesta de la estimulación fue estable con el tiempo, con un mayor número de pacientes que cumplían los criterios de respuesta en los estudios a largo plazo (70,7 %) que en los de corto plazo (60,6 %). No se encontraron diferencias en la seguridad en los estudios a corto *versus* largo plazo, y aunque la mayoría de los eventos adversos fueron leves y transitorios, y mejoraron después de ajustar los parámetros de estimulación, también se describieron eventos adversos graves, como hemorragias intracraneales e infecciones. Por su parte Martinho et al. (54), también encontraron que la ECP disminuyó la gravedad de la sintomatología, pero con una presencia relevante de eventos adversos y abandonos. Estos resultados son coincidentes con resultados previos (67, 68).

Sin embargo, cabe considerar dos hallazgos de esta revisión que es importante destacar, por un lado, las diferencias observadas en la alta heterogeneidad entre estudios ($I^2 = 64 \%$) y la variabilidad en los porcentajes de respondedores (10 %–100 %) que obligan a interpretar los resultados con cautela. Esta dispersión puede deberse a diferencias en las dianas de estimulación, en los parámetros aplicados, en los tiempos de seguimiento y en las características basales de los pacientes incluidos.

Por otra parte, aunque no se reportó en el apartado de resultados, hay un resultado favorable de la ECP cuando se compara la gravedad en línea base frente a OFF, que debe interpretarse con cautela porque puede estar indicando un efecto placebo del neuroestimulador o de la propia cirugía que se conoce efecto de inserción. La simple implantación del electrodo, incluso sin estimulación activa, puede producir una mejoría clínica

transitoria. Esta microlesión terapéutica es bien conocida en otras áreas, como la enfermedad de Parkinson, y en psiquiatría puede generar cambios significativos en las primeras semanas o meses. Además, en los ensayos cruzados suele producirse un efecto de arrastre como consecuencia de que el efecto de la intervención no desaparece inmediatamente y se mantiene en la fase control del ensayo. Asimismo, el reducido tamaño muestral y el corto periodo de seguimiento de los estudios pueden contribuir a que los efectos mencionados anteriormente se acentúen y, por tanto, dificulten la interpretabilidad de los resultados observados. Ambos efectos podrían contribuir a reducir las diferencias observadas entre los grupos de comparación, aunque no es posible cuantificar la magnitud del sesgo que inducen dichos efectos.

También otros factores relacionados con el diseño de los estudios cruzados como la ausencia de un adecuado periodo de lavado entre las fases ON-OFF puede acentuar el efecto arrastre de la estimulación (69). Solo 4 estudios (56, 57, 59, 60) reportaron un periodo de lavado de un mes entre ambos periodos de tratamiento ON/OFF.

Además debe tenerse en cuenta que algunos estudios (50, 55, 59) señalan la existencia de un periodo previo a la aleatorización en el cual los pacientes reciben ECP con diferentes parámetros de estimulación con el objetivo de explorar los parámetros más adecuados que serán posteriormente empleados en el ECA. Por lo que puede existir cierta influencia de esta fase inicial sobre los resultados observados tanto en la fase ON como en la OFF.

Aunque, los estudios incluidos en esta revisión muestran que la ECP podría mejorar la sintomatología en los pacientes con TOC grave resistente, los eventos adversos producidos por la intervención pueden ser graves. La ECP conlleva efectos adversos asociados tanto a la cirugía como a la estimulación, la mayoría son transitorios o reversibles y pueden manejarse de forma segura por equipos experimentados. La elevada frecuencia de eventos graves debe ser contextualizada teniendo en cuenta su naturaleza y evolución, especialmente considerando que muchos se relacionan con ajustes de estimulación y no representan secuelas permanentes. La mayoría de efectos adversos aparecen durante los primeros meses tras la implantación, por lo que una evaluación a un año de su evolución proporcionaría una estimación más realista y matizada de su impacto clínico.

Dado que los pacientes con la condición TOC grave y resistente pueden no tener alternativas terapéuticas, la ECP podría emplearse cuando no existe otra alternativa y de forma previa a la neurocirugía ablativa, tras una valoración individualizada de cada paciente con una explicación detallada de los posibles eventos adversos relacionados con la intervención.

Globalmente los resultados indican que es necesario considerar tanto los beneficios como los posibles riesgos en la decisión de implementar este procedimiento en la práctica clínica, que debería realizarse solo en casos cuidadosamente seleccionados, tras el fracaso de otros tratamientos disponibles, y tras poner en marcha procesos de toma de decisiones compartida y consentimiento informado adecuados.

5.2 Limitaciones y fortalezas de la revisión sistemática

La principal **limitación** de esta revisión es que solo se ha analizado evidencia derivada de los ECA disponibles en la actualidad, que compararon la ECP con un grupo de estimulación simulada, y aunque podría considerarse la mejor evidencia disponible, cuenta con un riesgo de sesgo elevado e imprecisión que es importante tener en cuenta. Otros aspectos que dificultan la síntesis de la evidencia es la importante variabilidad en los estudios en cuanto a su diseño metodológico, dianas terapéuticas y parámetros de estimulación. Además, la revisión viene determinada por el pequeño tamaño muestral, ya que el 70 % de los estudios incluyó a menos de 10 pacientes, por lo que no es posible generalizar los resultados que se obtienen. Por otra

parte, todos los estudios presentan sesgo elevado lo que añade incertidumbre a la interpretación de los resultados clínicos.

Esta revisión sistemática tiene múltiples **fortalezas**. Se desarrolló utilizando una metodología predefinida robusta, establecida en un protocolo registrado (41). Esta metodología combinó rigor científico y actualización continua, asegurando relevancia y aplicabilidad. Todos los pasos se realizaron por pares, limitando así los errores a lo largo del proceso de revisión. Se utilizó un enfoque transparente de síntesis de evidencia viva, y formulando la pregunta en formato PICOD para definir la población. La búsqueda, amplia y sin restricciones, garantizó exhaustividad. Para la identificación de las revisiones sistemáticas y los estudios incluidos se empleó la plataforma Epistemonikos y se realizó una matriz de evidencia que permitió identificar 17 estudios, de los que 11 cumplían los criterios de inclusión predefinidos. Por lo tanto, no es esperable que se hayan perdido estudios relevantes en el proceso. Además, la aplicación de GRADE (48) proporcionó solidez en la valoración de la certeza de la evidencia. La realización del metaanálisis permitió una síntesis cuantitativa precisa de la efectividad de la intervención.

5.3 Necesidades de investigación

Son necesarios más estudios de efectividad y seguridad de la ECP en pacientes con TOC grave y resistente al tratamiento. Específicamente, disponer de estudios de efectividad comparada entre las diferentes intervenciones dirigidas al TOC grave resistente, como la estimulación magnética transcraneal o la cirugía ablativa, ayudaría en la toma de decisiones sobre la intervención más adecuada a cada paciente. También la realización de estudios cualitativos podría añadir una comprensión más profunda de la enfermedad desde la perspectiva del paciente, pudiendo añadir valor y complementar la evidencia extraída de los ensayos clínicos.

Además, es relevante generar evidencia científica que permita profundizar en las importantes incertidumbres existentes relacionadas con las dianas terapéuticas, los protocolos de estimulación óptimos y la personalización o individualización de la intervención. En este sentido dado que el número de pacientes que pueden ser candidatos a ECP es escaso, y con el objetivo de generar evidencia, podría ser de interés priorizar la creación de grupos de coordinación multicéntricos (nacional e internacional), multidisciplinarios (psiquiatras, neuropsicólogos, neurólogos, neurofisiólogos, neurocirujanos, neurorradiólogos), que permitan aumentar el conocimiento y consensuar los protocolos de uso de la ECP en TOC resistente.

En cuanto al diseño de los estudios de investigación y protocolos de intervención, estos deberían emplear instrumentos estandarizados para la valoración de la gravedad (Y-BOCS, CGI), medir impacto en calidad de vida (por ejemplo, SF-36) y funcionalidad (GAF) y evaluar resultados relacionados con la perspectiva de los pacientes (aceptabilidad, satisfacción, valores y preferencias), además de reportar de forma exhaustiva los posibles eventos adversos asociados a la intervención. Asimismo, deberían incluir la Resonancia Magnética funcional (RMf) ya que permite optimizar la diana terapéutica y un mapeo funcional individualizado, además de realizar evaluaciones prequirúrgicas individualizadas y la valoración de la respuesta posterior.

6 CONCLUSIONES

Los resultados de esta revisión, basada en los ECA disponibles en la actualidad, son insuficientes para establecer el balance beneficio-riesgo de la ECP en el TOC grave y resistente.

Efectividad

- Existe evidencia de baja calidad, que sugiere que la ECP podría tener un efecto beneficioso en la reducción de la gravedad. La tasa de respuesta al tratamiento se situó entre el 10-100 %. La ECP no parece tener efecto en la función cognitiva. La evidencia científica sobre otras variables como calidad de vida y funcionalidad no es concluyente y ningún estudio reportó variables relacionadas con la satisfacción o la perspectiva de los pacientes.

Seguridad

- En cuanto a la seguridad, existe una importante variabilidad entre los estudios en los que los eventos adversos son reportados. La tasa de eventos adversos graves es sustancial.

Investigación futura

- Es necesario disponer de estudios con adecuado diseño metodológico. Los estudios deberían emplear para la valoración de la gravedad instrumentos estandarizados (Y-BOCS, CGI), medir impacto en calidad de vida y funcionalidad y evaluar la perspectiva de los pacientes (satisfacción, valores y preferencias), además de reportar de forma exhaustiva los posibles eventos adversos.

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, la implementación de este procedimiento en la práctica clínica debería realizarse solo en casos cuidadosamente seleccionados, tras el fracaso de otros tratamientos disponibles, y tras poner en marcha procesos de toma de decisiones compartida y consentimiento informado adecuados. En caso de realizarse el procedimiento sería de interés registrar los resultados de la intervención usando las variables recomendadas para los estudios de investigación.

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5®), 5a Ed. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría. 2014. [consultado 13 nov 2023]. Disponible en: <https://www.federaciocatalanadah.org/wp-content/uploads/2018/12/dsm5-manualdiagnosticoyestadisticodelostrastornosmentales-161006005112.pdf>.
2. American Psychiatric Association. DSM-5-TR®: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado [versión en español]. ed, editor2024.
3. Gadot R, Najera R, Hirani S, Anand A, Storch E, Goodman WK, et al. Efficacy of deep brain stimulation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2022 Sep 20. PubMed PMID: 36127157.
4. Mar-Barrutia L, Real E, Segalas C, Bertolin S, Menchon JM, Alonso P. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: A systematic review of worldwide experience after 20 years. *World J Psychiatry*. 2021 Sep 19;11(9):659-80. PubMed PMID: 34631467.
5. Carmona Calvo J, García-Cubillana de la Cruz P, Millán Carrasco A, Huizing E, Fernández Regidor G, Rojo Villalba M, et al. III Plan integral de salud mental de Andalucía. 2016-2020. Sevilla: Junta de Andalucía. Consejería de Salud; 2016.
6. Subdirección General de Información Sanitaria. Salud mental en datos: prevalencia de los problemas de salud y consumo de psicofármacos y fármacos relacionados a partir de registros clínicos de atención primaria. BDCAP Series 2. Madrid: Ministerio de sanidad, 2021. [consultado 13 nov 2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/Salud_mental_datos.pdf.
7. Fineberg NA, Hollander E, Pallanti S, Walitza S, Grunblatt E, Dell'Osso BM, et al. Clinical advances in obsessive-compulsive disorder: a position statement by the International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders. *International Clinical Psychopharmacology*. 2020 Jul;35(4):173-93. PubMed PMID: 32433254.
8. Cicek E, Cicek IE, Kayhan F, Uguz F, Kaya N. Quality of life, family burden and associated factors in relatives with obsessive-compulsive disorder. *General Hospital Psychiatry*. 2013 May-Jun;35(3):253-8. PubMed PMID: 23453525.
9. Macy AS, Theo JN, Kaufmann SC, Ghazzaoui RB, Pawlowski PA, Fakhry HI, et al. Quality of life in obsessive compulsive disorder. *CNS Spectr*. 2013 Feb;18(1):21-33. PubMed PMID: 23279901.
10. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: WHO, 2008. [consultado 13 nov 2023]. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43942/9789241563710_eng.pdf.
11. Kochar N, Ip S, Vardanega V, Sireau NT, Fineberg NA. A cost-of-illness analysis of the economic burden of obsessive-compulsive disorder in the United Kingdom. *Comprehensive Psychiatry*. 2023 Nov;127:152422. PubMed PMID: 37713953.
12. Jalal B, Chamberlain SR, Sahakian BJ. Obsessive-compulsive disorder: Etiology, neuropathology, and cognitive dysfunction. *Brain Behav*. 2023 Jun;13(6):e3000. PubMed PMID: 37137502.
13. Fineberg NA, Saxena S, Zohar J, Craig KJ. Obsessive-compulsive disorder: boundary issues. *CNS Spectr*. 2007 May;12(5):359-64, 67-75. PubMed PMID: 17514081.
14. Pallanti S, Quercioli L. Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Progress in Neuro-*

- Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2006 May;30(3):400-12. PubMed PMID: 16503369.
15. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS). APA PsycTests. 1989.
 16. Storch EA, Rasmussen SA, Price LH, Larson MJ, Murphy TK, Goodman WK. Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale–Second Edition (Y-BOCS–II). APA PsycTests. 2011.
 17. Guy W. Clinical Global Impressions Scale (CGI). APA PsycTests. 1976.
 18. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. BMC Psychiatry. 2014;14 Suppl 1(Suppl 1):S1. PubMed PMID: 25081580.
 19. Menchon JM, Bobes J, Alamo C, Alonso P, Garcia-Portilla MP, Ibanez A, et al. Pharmacological treatment of obsessive compulsive disorder in adults: A clinical practice guideline based on the ADAPTE methodology. Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed). 2019 Apr-Jun;12(2):77-91. PubMed PMID: 30850318.
 20. Nezgovorova V, Reid J, Fineberg NA, Hollander E. Optimizing first line treatments for adults with OCD. Comprehensive Psychiatry. 2022 May;115:152305. PubMed PMID: 35325671.
 21. Van Ameringen M, Simpson W, Patterson B, Dell'Osso B, Fineberg N, Hollander E, et al. Pharmacological treatment strategies in obsessive compulsive disorder: A cross-sectional view in nine international OCD centers. J Psychopharmacol. 2014 Jun;28(6):596-602. PubMed PMID: 24429223.
 22. Roh D, Jang KW, Kim CH. Clinical Advances in Treatment Strategies for Obsessive-compulsive Disorder in Adults. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2023 Nov 30;21(4):676-85. PubMed PMID: 37859440.
 23. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. Lancet. 1999 Oct 30;354(9189):1526. PubMed PMID: 10551504.
 24. Fany L, Yu J, Chen N, Fletcher D, Hey G, Okun M, et al. The current state, challenges, and future directions of deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder. Expert Review of Medical Devices. 2023 Jul-Dec;20(10):829-42. PubMed PMID: 37642374.
 25. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Deep brain stimulation for chronic, severe, treatment-resistant obsessive-compulsive disorder in adults (IPG693). 2021. [consultado 13 nov 2023]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg693/chapter/2-The-condition-current-treatments-and-procedure>.
 26. Vázquez-Bourgon J, Martino J, Sierra Peña M, Infante Ceberio J, Martínez Martínez M, Ocón R, et al. La estimulación cerebral profunda en el trastorno obsesivo-compulsivo refractario al tratamiento: una revisión sistemática. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc). 2019;12(1):37-51.
 27. U.S. Food and Drug Administration (FDA). MEDTRONIC (ACTIVA) DEEP BRAIN STIMULATION FOR OCD THERAPY 2009 [consultado 13 dic 2023]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfhde/hde.cfm?id=375533>.
 28. Medtronic. IMPORTANT SAFETY INFORMATION. DBS Therapy for Obsessive Compulsive Disorder Minneapolis: Medtronic [consultado 13 dic 2023]. Disponible en: <https://www.medtronic.com/us-en/patients/treatments-therapies/deep-brain-stimulation-ocd/important-safety-information.html>.
 29. Medtronic CE marks Reclaim DBS device for OCD - UPDATE [consultado 15 dic 2023]. Disponible en: <https://scrip.citeline.com/MT043841/Medtronic-CE-marks-Reclaim-DBS-device-for-OCD---UPDATE>.

30. Mazzoleni A, Bhatia S, Bantounou MA, Kumar NS, Dzalto M, Soiza RL. Clinical practice guidelines on the use of deep brain stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder: systematic review. *B J Psych Open*. 2023 Aug 8;9(5):e148. PubMed PMID: 37551586.
31. Voderholzer U, Rubart A, Favreau M, Kathmann N, Staniloiu A. S3-Guideline Obsessive Compulsive Disorder – Short Version [Internet]. German Association for Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics (DGPPN); 2022 [consultado 23 ene 2026]. Disponible en: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038_D_G_f_Psychiatrie_Psychotherapie_und_Nervenheilkunde/038_017ke_S3_Obsessive-Compulsive-Disorder_2023-03.pdf.
32. Beaulieu AM, Tabasky E, Osser DN. The psychopharmacology algorithm project at the Harvard South Shore Program: An algorithm for adults with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*. 2019 Nov;281:112583. PubMed PMID: 31600606.
33. Koran LM, Hanna GL, Hollander E, Nestadt G, Simpson HB, American Psychiatric A. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psych*. 2007 Jul;164(7 Suppl):5-53. PubMed PMID: 17849776.
34. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Allgulander C, Bandelow B, den Boer JA, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2014 May;28(5):403-39. PubMed PMID: 24713617.
35. Reddy YCJ, Sundar AS, Narayanaswamy JC, Math SB. Clinical practice guidelines for Obsessive-Compulsive Disorder. *Indian Journal of Psychiatry*. 2017 Jan;59(5):S74-S90.
36. Bernardo WM, Cukiert A, Botelho RV, Soc BN. Deep brain stimulation - depression and obsessive-compulsive disorder. *Revista da Associacao Medica Brasileira*. 2018 Nov;64(11):963-82.
37. Staudt MD, Pouratian N, Miller JP, Hamani C, Raviv N, McKhann GM, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines for Deep Brain Stimulations for Obsessive-Compulsive Disorder: Update of the 2014 Guidelines. *Neurosurgery*. 2021 Mar 15;88(4):710-2. PubMed PMID: 33559678.
38. Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS, Costa D, Denys D, Dilbaz N, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders - Version 3. Part II: OCD and PTSD. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2023 Feb;24(2):118-34. PubMed PMID: 35900217.
39. Wu H, Hariz M, Visser-Vandewalle V, Zrinzo L, Coenen VA, Sheth SA, et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): emerging or established therapy? *Molecular Psychiatry*. 2021 Jan;26(1):60-5. PubMed PMID: 33144712.
40. Medtronic. SUMMARY OF SAFETY AND PROBABLE BENEFIT. Implantable Multi-Programmable Quadripolar Deep Brain Stimulation System. Medtronic Reclaim™ DBS Therapy for OCD. 2009. [consultado 13 dic 2023]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf5/H050003b.pdf.
41. Triñanes Y, Gómez P, Puñal J, Maceira MC, The Living Evidence to Inform Health Decision program (LE-IHD) research group. Effectiveness and safety of deep brain stimulation in severe and treatment-resistant obsessive-compulsive disorder (Protocol). 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/RBT98>.
42. Epistemonikos Foundation. Living Overview of Evidence Platform. L.OVE. Disponible en: <https://iloveevidence.com/index.html>.
43. Epistemonikos Foundation. L-OVE platform. <https://iloveevidence.com/>.
44. Epistemonikos Foundation. Epistemonikos database methods [consultado 13 dic 2023]. Disponible en: https://www.epistemonikos.org/en/about_us/methods.

45. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008. PubMed PMID: 28935701.
46. Cochrane Scientific Committee. Risk of Bias 2 (RoB 2) tool [Internet]. London: Cochrane; 2020 [consultado 10 mar 2023]. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>.
47. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924-6. PubMed PMID: 18436948.
48. The GRADE Working Group. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (short GRADE) [Internet]. 2021 [consultado 27 feb 2021]. Disponible en: <https://www.gradeworkinggroup.org/>.
49. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. PubMed PMID: 33782057.
50. Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD, Ricciuti N, Bauer R, Ward H, et al. Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design. *Biological Psychiatry*. 2010 Mar 15;67(6):535-42. PubMed PMID: 20116047.
51. Review Manager 5 (RevMan 5) [Software en línea], Version 5.4. Copenhagen: The Cochrane Collaboration 2020 [consultado 13 nov 2023]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software/revman>.
52. Mataix-Cols D, Fernandez de la Cruz L, Nordsletten AE, Lenhard F, Isomura K, Simpson HB. Towards an international expert consensus for defining treatment response, remission, recovery and relapse in obsessive-compulsive disorder. *World Psychiatry*. 2016 Feb;15(1):80-1. PubMed PMID: 26833615.
53. Palma Pérez S, Delgado Rodríguez M. Consideraciones prácticas acerca de la detección del sesgo de publicación. *Gaceta Sanitaria*. 2006;20(3):10-6.
54. Martinho FP, Duarte GS, Couto FSD. Efficacy, Effect on Mood Symptoms, and Safety of Deep Brain Stimulation in Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psych*. 2020 May 26;81(3). PubMed PMID: 32459406.
55. Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albucher RC, Harrigan M, Taylor SF, et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*. 2005 Mar 1;57(5):510-6. PubMed PMID: 15737666.
56. Barcia JA, Avecillas-Chasin JM, Nombela C, Arza R, Garcia-Albea J, Pineda-Pardo JA, et al. Personalized striatal targets for deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Brain Stimulation*. 2019 May-Jun;12(3):724-34. PubMed PMID: 30670359.
57. Denys D, Mantione M, Figee M, van den Munckhof P, Koerselman F, Westenberg H, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2010 Oct;67(10):1061-8. PubMed PMID: 20921122.
58. Luyten L, Hendrickx S, Raymaekers S, Gabriels L, Nuttin B. Electrical stimulation in the bed nucleus of the stria terminalis alleviates severe obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*. 2016 Sep;21(9):1272-80. PubMed PMID: 26303665.
59. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *New England Journal of Medicine*. 2008 Nov 13;359(20):2121-34. PubMed PMID: 19005196.
60. Mosley PE, Windels F, Morris J, Coyne T, Marsh R, Giorni A, et al. A randomised, double-blind, sham-controlled trial of deep brain stimulation of the bed nucleus of the stria terminalis for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Transl Psychiatry*. 2021 Mar 29;11(1):190. PubMed PMID: 33782383.

61. Nuttin BJ, Gabriels LA, Cosyns PR, Meyerson BA, Andreewitch S, Sunaert SG, et al. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery*. 2003 Jun;52(6):1263-72; discussion 72-4. PubMed PMID: 12762871.
62. Tyagi H, Apergis-Schoute AM, Akram H, Foltynie T, Limousin P, Drummond LM, et al. A Randomized Trial Directly Comparing Ventral Capsule and Anteromedial Subthalamic Nucleus Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder: Clinical and Imaging Evidence for Dissociable Effects. *Biological Psychiatry*. 2019 May 1;85(9):726-34. PubMed PMID: 30853111.
63. Voon V, Droux F, Morris L, Chabardes S, Bougerol T, David O, et al. Decisional impulsivity and the associative-limbic subthalamic nucleus in obsessive-compulsive disorder: stimulation and connectivity. *Brain*. 2017 Feb;140(2):442-56. PubMed PMID: 28040671.
64. Welter ML, Alves Dos Santos JF, Clair AH, Lau B, Diallo HM, Fernandez-Vidal S, et al. Deep Brain Stimulation of the Subthalamic, Accumbens, or Caudate Nuclei for Patients With Severe Obsessive-Compulsive Disorder: A Randomized Crossover Controlled Study. *Biological Psychiatry*. 2021 Nov 15;90(10):e45-e7. PubMed PMID: 33012521.
65. Huff W, Lenartz D, Schormann M, Lee SH, Kuhn J, Koulousakis A, et al. Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2010 Feb;112(2):137-43. PubMed PMID: 20006424.
66. Bendersky J, Auladell-Rispau A, Urrutia G, Rojas-Reyes MX. Methods for developing and reporting living evidence synthesis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2022 Dec;152:89-100. PubMed PMID: 36220626.
67. Alonso P, Cuadras D, Gabriels L, Denys D, Goodman W, Greenberg BD, et al. Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-Analysis of Treatment Outcome and Predictors of Response. *PloS One*. 2015;10(7):e0133591. PubMed PMID: 26208305.
68. Kisely S, Hall K, Siskind D, Frater J, Olson S, Crompton D. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2014 Dec;44(16):3533-42. PubMed PMID: 25066053.
69. Hamani C, Pilitsis J, Rughani AI, Rosenow JM, Patil PG, Slavin KS, et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: systematic review and evidence-based guideline sponsored by the American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery and the Congress of Neurological Surgeons (CNS) and endorsed by the CNS and American Association of Neurological Surgeons. *Neurosurgery*. 2014 Oct;75(4):327-33; quiz 33. PubMed PMID: 25050579.

ANEXOS

ANEXO A. Estrategia de búsqueda

Búsqueda de revisiones sistemáticas

Source	Epistemonikos Database
Boolean Strategy	((obsess* OR compulsi* OR OCD*) AND (((("deep brain" OR "deep-brain") AND (stimulat* OR neurostimulation*)) OR DBS) AND ("critical review" OR "electronic search" OR "evidence-based analysis" OR "evidence-based review" OR "literature search" OR "meta analysis" OR "meta synthesis" OR "meta-analyse" OR "meta-analytic review" OR "meta-study" OR "meta-synthesis" OR "metaanalysis" OR "metasynthesis" OR "meta-analysis" OR "pooled effect" OR "random-effects model" OR "systematic quantitative review" OR "systematically searched" OR "systemic review" OR (review AND randomized) OR (systematic AND review) OR MEDLINE OR "literature review" OR PubMed))
Type of studies	Systematic reviews
Date of coverage	From inception to 27/04/2023

Estudios primarios

Source	Epistemonikos Database, Pubmed
Boolean Strategy	((obsess* OR compulsi* OR OCD*) AND (((("deep brain" OR "deep-brain") AND (stimulat* OR neurostimulation*)) OR DBS) AND (randomi* OR RCT OR placebo* OR trial OR "controlled-trial" OR randomly*))
Type of studies	Randomized controlled trials
Date of coverage	From inception to *

*Living evidence framework (noviembre 2024)

Source	Epistemonikos Database, Pubmed
Boolean Strategy	((obsess* OR compulsi* OR OCD*) AND (((("deep brain" OR "deep-brain") AND (stimulat* OR neurostimulation*)) OR DBS) AND (((("follow up" OR "follow-up" OR followup*) OR observation* OR epidemiologic*) AND (stud* OR evaluation*)) OR retrospective* OR prospective* OR longitudinal* OR observational* OR "non-randomized" OR "non-randomised" OR "non randomized" OR "non randomised" OR nonrandomi*) OR ("regression-discontinuity" OR (regression AND discontinuity) OR kink) OR (mendelian AND randomi*) OR (multivaria* OR multinomial* OR logistic* OR regression OR cox OR stepwise* OR adjust* OR independent* OR (receiver* AND operat*) OR AUC OR ROC) OR (focus OR "focus-group" OR qualitative* OR interview* OR "grounded theory" OR "mixed-methods" OR "mixed methods" OR semistructured* OR "semi-structured" OR informant OR ("open-ended" AND question*) OR nvivo OR verbatim) OR ((test-

Source	Epistemonikos Database, Pubmed
	negative OR "test negative") AND (study OR design OR controls OR "case-control")) OR (nested*) OR ((quasiexperiment* OR "quasi experimental" OR "quasi-experimental") OR "pretest-posttest" OR pretest* OR posttest* OR "pre-post" OR "pre-post tests" OR "post test" OR "post tests" OR pretest OR pretests OR "pre test" OR "pre tests" OR (repeated AND measure*) OR "time series" OR "time-series" OR "matched controls" OR beforeafter OR "before-after" OR "before after") OR ("interrupted-time-series" OR (interrupted AND time AND series*) OR ((ITS* OR "time-series" OR "time series") AND (study OR studies OR analys* OR design*)) OR (trend AND (time OR analys*)) OR ((segmented* OR piecewise* OR "broken-stick" OR "broken stick") AND regression*)) OR (extension AND (rct OR randomi* OR trial OR posttrial* OR "post-trial"))))
Type of studies	Primary studies with a design different from a randomized study
Date of coverage	From inception to *

*Living evidence framework. (noviembre 2024)

ANEXO B. Evaluación del riesgo de sesgo

REVISIONES SISTEMÁTICAS: Escala AMSTAR-2

	Gadot 2022 (3)	Mar-Barrutia 2021 (4)	Martinho 2020 (54)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	No	No	No
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí parcial	Sí parcial	Sí parcial
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí	Sí
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí	Sí
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí parcial	Sí
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No
11. Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Sí	0	Sí
12. Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia?	No	0	No
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	No	No
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	Sí	0	No
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiación recibida para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí
Valoración	Críticamente baja	Críticamente baja	Críticamente baja

Nota: Los ítems 2, 4, 7, 9, 11, 13 y 15 se consideran críticos. Valoración de la revisión:

- Alta: ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica
- Media: ninguna debilidad crítica y más de una no crítica
- Baja: hasta una debilidad crítica y con o sin debilidades no críticas
- Críticamente baja: más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas

ESTUDIOS PRIMARIOS: RoB2

Pregunta de señalización	Abelson et al. 2005 (55)		Barcia et al. 2019 (56)		Denys et al. 2010 (57)		Goodman et al. 2010 (50)	
	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario
Dominio 1: Sesgo derivado del proceso de aleatorización								
1.1 La secuencia de asignación fue aleatoria?	Sí	El estudio empleó bloques aleatorios de 3 semanas con la estimulación "on" y "off" en orden aleatorizado.	Sí	El orden de estimulación de cada contacto y la condición on-off se asignó de manera aleatoria.	Sí	Durante la fase doble ciego, los periodos de estimulación on y off fueron asignados aleatoriamente.	Sí	Los pacientes fueron asignados al azar a un inicio de estimulación a los 30 o 60 días después de la cirugía.
1.2 La secuencia se ocultó hasta el reclutamiento y asignación de los pacientes a la intervención?	No información	No se especifica claramente el procedimiento de ocultamiento	No información	No se detalla si la secuencia fue completamente oculta al personal que implantaba/programaba.	No información	No se especifica cómo se mantuvo oculto el orden de la asignación.	No información	No se detalla cómo se mantuvo el ocultamiento de la secuencia.
1.3 Las diferencias basales entre los grupos sugieren que podrían haber un problema en el proceso de aleatorización?	No	No hubo diferencias basales, cada paciente actuaba como su propio control en el diseño cruzado.	No	Cada paciente actuó como su propio control. Estudio cruzado	No	Cada paciente fue su propio control. Estudio cruzado	No	No hubo grupos comparables iniciales.
Valoración del riesgo de sesgo (Dominio 1)	Moderado		Moderado		Moderado		Moderado	
Dominio 2: Sesgo derivado de las desviaciones de la intervención prevista								
2.1 Los participantes conocían la asignación de la intervención durante el ensayo?	No		No		No		No	
2.2 Los cuidadores/personas que administran la intervención conocen la asignación?	Probablemente sí	Los clínicos que ajustaban el dispositivo podían conocer el estado de estimulación.	Probablemente sí	Los programadores sabían qué contacto estaba activo para configurar el dispositivo.	Probablemente sí	Los neurocirujanos/programadores sabían qué condición estaba activa para poder configurar el dispositivo.	Probablemente sí	Los programadores sabían cuándo se activaba el dispositivo.
2.3 Se produjeron desviaciones con respecto a la intervención	No	No se describen desviaciones sistemáticas.	No	No se describen desviaciones sistemáticas.	No	No se describen desviaciones importantes.	No	No se describen desviaciones significativas.

prevista debido al contexto de investigación?								
2.4 Es probable que estas desviaciones hubiesen influido en los resultados?	No aplica	Sin desviaciones	No aplica	Sin desviaciones	No aplica	Sin desviaciones	No aplica	Sin desviaciones
2.5 Estas desviaciones de la intervención estaban equilibradas entre los grupos?	No aplica	Diseño crossover, cada paciente fue su propio control.	No aplica	Diseño crossover, cada paciente fue su propio control.	No aplica	Diseño crossover, cada paciente fue su propio control.	No aplica	Diseño crossover, cada paciente fue su propio control.
2.6 El análisis empleado para estimar el efecto de la asignación fue apropiado?	Probablemente no	Se usaron comparaciones simples en una muestra muy pequeña (n=4), sin análisis robustos de intención de tratar.	Probablemente no	Se aplicaron comparaciones sistemáticas tras 3 meses de cada condición, pero con n (n=7) muy pequeño.	Probablemente sí	Se comparó estimulación activa vs off, con escalas validadas (Y-BOCS).	Probablemente no	Se comparó evolución entre fase sin estimulación vs activa y luego seguimiento a 12 meses. Sin embargo en n (n=6) es muy pequeño
2.7 Es probable un impacto sustancial en los resultados debido a pérdidas o exclusiones?	Probablemente sí	La muestra reducida y análisis limitados aumentan riesgo de sesgo.	Probablemente sí	Aunque todos los pacientes completaron las fases programadas. La muestra reducida aumentan riesgo de sesgo.	No	Todos los pacientes completaron las fases.	Probablemente sí	No hubo abandonos diferenciales ni exclusiones analíticas. Sin embargo, la muestra reducida aumentan riesgo de sesgo.
Valoración del riesgo de sesgo (Dominio 2)	Alto		Alto	.	Bajo		Alto	
Dominio 3: Sesgo debido a los datos perdidos								
3.1 Los datos estaban disponibles para todos, o casi todos los participantes?	Sí	Datos completos de los 4 pacientes.	Sí	Los 7 pacientes completaron el protocolo.	Sí	16 pacientes incluidos, 14 evaluados en fase crossover.	Sí	Todos los 6 pacientes completaron seguimiento.
3.2 Evidencia de que el resultado no está sesgado por datos perdidos?	Sí	No hubo pérdidas significativas.	Sí	Sin pérdidas relevantes.	Sí	Datos bastante completos.	Sí	Sin pérdidas relevantes.
3.3 Posible que pérdidas estén	No aplica	Sin pérdidas	No aplica	No hubo pérdidas significativas.	No aplica	No se reportan pérdidas diferenciales.	No aplica	No hubo pérdidas.

asociadas al valor real?								
3.4 Probable que pérdidas estén asociadas al valor real?	No aplica		No aplica		No aplica.		No aplica	
Valoración del riesgo de sesgo (Dominio 3)	Bajo		Bajo		Bajo		Bajo	
Dominio 4: Sesgo en la medición del resultado								
4.1 El método utilizado para medir el resultado fue inapropiado?	No	Se usaron escalas clínicas validadas (Y-BOCS, HAM-A, MADRS).	No	Se usaron escalas clínicas validadas (Y-BOCS, HAM-D, HAM-A).	No	Y-BOCS y escalas validadas.	No	Escala Y-BOCS validada + otras medidas psiquiátricas.
4.2 La medición pudo diferir por grupo?	No	Misma escala aplicada en ambos periodos.	No	Misma metodología en todas las fases.	No	Misma metodología en ambas condiciones.	No	Mismas escalas aplicadas en todas las fases.
4.3 Evaluadores conocían la intervención recibida?	Probablemente sí	Difícil mantener ciego completo en un ensayo con ajuste de DBS.	Probablemente no	Se indica cegamiento de evaluadores clínicos, aunque puede haberse roto en algunos casos.	Probablemente no	Se informó cegamiento de evaluadores, aunque no se puede descartar ruptura.	Probablemente no	Evaluadores clínicos estaban cegados al estado de estimulación.
4.4 El conocimiento de la intervención pudo influir en la evaluación?	Probablemente sí	Posible sesgo en la evaluación clínica.	Probablemente no	Si hubo ruptura de ciego, podría sesgar evaluaciones.	Probablemente no	Si hubo ruptura de ciego, pudo sesgar.	Probablemente No	Siempre existe riesgo de ruptura de ciego por efectos percibidos.
¿Es probable que el conocimiento haya influido en resultados?	Sí	Posible sobreestimación del efecto por falta de cegamiento completo de evaluadores.	Algún riesgo	No completamente descartado.	Bajo	Cegamiento razonable	Algún riesgo	Riesgo moderado de sesgo de detección.
Valoración del riesgo de sesgo (Dominio 4)	Alto		Bajo		Bajo		Bajo	
Dominio 5: Sesgo en la selección del resultado informado								
5.1 Los datos fueron analizados según plan preestablecido?	Probablemente sí	No se indica si el protocolo está o no publicado de antemano. Se describen los métodos y los análisis	Probablemente sí	Registro NCT03217123. Se describen los métodos y los análisis	Probablemente sí	Registro de ensayo ISRTC23255677 protocolo previo.	No información	No se reporta protocolo registrado.

5.2 Es probable que el resultado numérico fuera seleccionado entre múltiples mediciones?	Sí	Se midieron múltiples dominios (TOC, ansiedad, ánimo) y se destacaron algunos resultados.	Sí	Se reportaron varios dominios (TOC, ansiedad, ánimo) y se destacaron los más relevantes.	Posible	Se reportaron varios dominios (TOC, ansiedad, depresión).	Posible	Se evaluaron varios dominios (TOC, depresión, función global).
5.3 Es probable que el resultado se haya seleccionado entre múltiples análisis?	Sí	Riesgo de reporte selectivo alto.	Sí	Posible riesgo de reporte selectivo.	Posible	No se aclara con transparencia.	Posible	No se describe control estricto contra análisis múltiples.
¿Hubo riesgo de efecto de arrastre (carry-over effect)?	Sí	Posible, aunque se usaron periodos de 3 semanas, no se asegura eliminación total del efecto de estimulación.	Posible	No se menciona periodo de "wash-out"; es factible cierto arrastre entre fases.	Sí	Periodos de 2 semanas pueden no eliminar efecto residual.	No	El diseño "inicio retardado" evita el efecto de arrastre clásico del crossover.
Valoración del riesgo de sesgo (Dominio 5)	Alto		Alto		Alto		Alto	
Crossover – Arrastre								
¿El número de participantes asignados a cada una de las dos secuencias fue igual o casi igual?	Sí		Sí		Sí		Sí	
¿Se usó un periodo de lavado adecuado?	No	No se implementó un verdadero "wash-out".	No	No se describió periodo de lavado claro.	No	No se describió un wash-out claro.	Sí	Los pacientes tenían un periodo sin estimulación antes de la fase activa.
¿El orden de las intervenciones fue aleatorizado y balanceado?	Sí	Secuencias aleatorias de "on/off" bloques.	Sí	Orden aleatorio de contactos + off.	Sí	Orden aleatorio de condiciones.	Sí	Orden (inicio a 30 o 60 días) fue aleatorizado.

Valoración del riesgo de sesgo (Crossover - Arrastre)	Alto		Alto		Alto		Bajo	
Valoración del riesgo de sesgo global	Alto	Debido a la muestra muy pequeña, problemas en cegamiento y reporte selectivo. Investigación financiada por una subvención del Centro de Investigación Clínica General del Instituto Nacional de la Salud (subvención n.º MO1RR00042) y por Medtronic, Inc.	Alto	Aunque los datos son completos y las medidas clínicas apropiadas, el tamaño muestral pequeño, el posible reporte selectivo, y el riesgo de arrastre elevan el sesgo global.	Alto	Posible carry-over, falta de lavado, riesgo de reporte selectivo. Estudio financiado por una beca de investigación sin restricciones iniciada por el investigador otorgada por Medtronic Inc.	Alto	La muestra pequeña, personal no cegado y posible sesgo de reporte. Este estudio fue financiado por R21MH064161 y en parte por la subvención M01RR000082 de la Universidad de Florida, Centro Nacional de Recursos de Investigación/Institutos Nacionales de Salud. Los dispositivos y cables fueron donados por Medtronic,

Pregunta de señalización	Huff 2010 (65)		Luyten 2016 (58)		Mallet 2008 (59)		Mosley et al. (60)	
	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario
Dominio 1: Sesgo derivado del proceso de aleatorización								
1.1 La secuencia de asignación fue aleatoria?	Sí	El orden de inicio de estimulación simulada vs activa fue asignado aleatoriamente.	Sí	En la fase controlada, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir primero estimulación on o off	Sí	El estudio reporta que los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los dos órdenes (activa vs simulada).	Sí	Método computarizado con bloques de permutación.
1.2 La secuencia se ocultó hasta el reclutamiento/asignación?	No información	No se especifica si el ocultamiento se aseguró.	No información	No se especifica claramente cómo se mantuvo ocultamiento de la secuencia.	Sí	Estudio doble ciego, secuencia oculta a participantes y evaluadores	Sí	Se reporta doble ciego. Solo el programador DBS conocía la asignación.
1.3 Diferencias basales sugieren problema en aleatorización?	No	Cada paciente pasó por ambas condiciones; no hubo grupos independientes. Estudio cruzado	No	Cada paciente pasó por ambas condiciones; no hubo grupos paralelos. Estudio cruzado	No	No existen diferencias basales grandes o preocupantes. Estudio cruzado	No	No se reportan desequilibrios significativos.
Valoración riesgo de sesgo (Dominio 1)	Moderado		Moderado		Bajo		Bajo	.
Dominio 2: Sesgo derivado de las desviaciones de la intervención prevista								
2.1 Participantes conocían la asignación?	No	Los pacientes estaban cegados durante las fases de on-off.	No	Los pacientes estaban cegados a la condición (on-off).	No	Diseño doble ciego; los participantes no sabían si era estimulación activa o simulada durante cada fase.	No	Estudio doble ciego. Participantes no sabían si estaba en fase simulada o activa
2.2 Cuidadores/personas que administran conocían la asignación?	Probablemente sí	Los técnicos que ajustaban el neuroestimulador sabían la condición.	Probablemente sí	El equipo técnico sabía qué condición estaba programada.	No	Personal médico y evaluadores cegados	No	Intervención programada para mantener cegamiento
2.3 Hubo desviaciones respecto a intervención previstas por contexto?	No	No se reportan desviaciones relevantes.	No	No se reportan desviaciones relevantes.	No	No hay evidencia de que haya desviaciones importantes	Probablemente no	No se menciona que protocolos

Pregunta de señalización	Huff 2010 (65)		Luyten 2016 (58)		Mallet 2008 (59)		Mosley et al. (60)	
	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario
2.4 Es probable que estas desviaciones influyeran en resultados?	No aplica		No aplica		No aplicable		Probablemente no	Dado el cegamiento, cualquier desviación sería mínima
2.5 Desviaciones equilibradas entre grupos?	No aplica	Todos los pacientes pasaron por ambas fases	No aplica	Todos los pacientes pasaron por ambas condiciones	No claro	No hay información suficiente para evaluar si hubo desviaciones que favorecerían una fase sobre la otra.	No aplica	
2.6 El análisis empleado fue apropiado?	Probablemente sí	Comparaciones dentro de sujeto activo y simulado, + seguimiento a 12 meses. Pero estudio pequeño tamaño (n=10)	Probablemente sí	Se comparó condición activa vs simulada dentro de sujetos, con análisis longitudinal adicional.	Probablemente sí	Se usó análisis por intención de tratar. Estudio n =16	Probablemente sí	Se utilizaron modelos lineales mixtos. Con un n muy pequeño (n=9)
2.7 Impacto por análisis fuera del grupo asignado?	Probablemente no	Todos los pacientes fueron analizados en su condición asignada. Sin embargo, el pequeño tamaño aumentan riesgo de sesgo.	Probablemente no	No hubo abandonos diferenciales en la fase crossover.	Probablemente no	Los pacientes fueron analizados en el grupo al que les tocaba.	Probablemente no	No parece que haya deserciones o cruces de grupo
Valoración riesgo de sesgo (Dominio 2)	Bajo		Bajo		Bajo		Bajo	
Dominio 3: Sesgo debido a los datos perdidos								
3.1 Datos disponibles para todos o casi todos?	Sí	Los 10 pacientes completaron el seguimiento a 1 año.	Sí	La mayoría de los 24 pacientes contribuyeron datos; subgrupo n=17 para la fase crossover.	Sí	16 pacientes incluidos; datos principales disponibles	Sí	Nueve participantes fueron incluidos; datos principales de la fase simulación y control se reportan
3.2 Evidencia de que resultado no está sesgado por pérdidas?	Sí	Sin pérdidas relevantes.	Sí	Pérdidas mínimas reportadas en la fase ciega.	Sí	Pocas pérdidas, sin patrón diferencial.	Sí	No hubo pérdidas ni exclusiones.

Pregunta de señalización	Huff 2010 (65)		Luyten 2016 (58)		Mallet 2008 (59)		Mosley et al. (60)	
	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario
3.3 Posible que pérdidas se asocien al valor real?	No aplica		Poco probable	Sin evidencia de abandono relacionado con respuesta.	Poco probable	Es posible algunos pacientes pudieron abandonar debido a eventos adversos no relacionados directamente con resultado principal	No aplica	No hubo pérdidas.
3.4 Probable que pérdidas se asocien al valor real?	No aplica		No aplica	No aplica para esta muestra.	No	Pérdidas mínimas, no asociadas a desenlace.	No aplica	No hubo pérdidas.
Valoración riesgo de sesgo (Dominio 3)	Bajo		Bajo		Bajo		Bajo	
Dominio 4: Sesgo en la medición del resultado								
4.1 Método de medición inapropiado?	No	Escalas validadas: Y-BOCS, medidas de depresión, calidad de vida.	No	Se usó Y-BOCS y escalas psiquiátricas validadas.	No	Utilizaron la escala Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS)	No	Se utilizó la escala Y-BOCS, válida y confiable.
4.2 La medición pudo diferir según grupo?	No	Se usaron las mismas herramientas en todas las fases.	No	Misma batería de escalas en ambas fases.	No	Mismas escalas en ambas fases.	No	Evaluación estandarizada y cegadas
4.3 Evaluadores conocían la intervención recibida?	Probablemente no	Se reporta ciego de evaluadores.	Probablemente no	Evaluadores estaban cegados a la condición.	No	Diseño doble ciego,	No	Doble ciego.
4.4 El conocimiento pudo influir en resultados?	Probablemente sí	Ruptura de ciego siempre es un riesgo por efectos percibidos y más en pocos pacientes	Posible	Riesgo de ruptura de ciego por cambios percibidos, aunque no documentado. Posible en estudios con pocos pacientes	No	Poco probable debido al cegamiento	No	Dado el cegamiento, poco probable
4.5. ¿Es probable que el conocimiento influyera?	Algún riesgo	Riesgo moderado de sesgo de detección.	Algún riesgo	Riesgo moderado en detección de resultados.	No	Evaluación independiente y ciega.	No	Condiciones de simulación ayudan a prevenir el sesgo
Valoración riesgo de sesgo (Dominio 4)	Bajo		Bajo		Bajo		Bajo	
Dominio 5: Sesgo en la selección del resultado informado								
5.1 Los datos fueron analizados según plan preestablecido?	No información	No se reporta protocolo pre-registrado. Estudio aprobado	Probablemente sí	El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por los Comités de Ética de los Hospitales	No información	No se especifica.	Sí	Estudio registrado U1111-11 46-0992. Protocolo,

Pregunta de señalización	Huff 2010 (65)		Luyten 2016 (58)		Mallet 2008 (59)		Mosley et al. (60)	
	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario
		comité ética de universidad		Universitarios y está de acuerdo con la Declaración de Helsinki de 1975 (Rev. 1983).				fases establecidas, análisis de fase simulada y activa
5.2 Es probable que el resultado numérico fuera seleccionado entre múltiples mediciones?	Posible	Varias medidas clínicas se reportaron.	Posible	Varios resultados clínicos reportados.	No	Desenlaces predefinidos (Y-BOCS principal).	No	El principal desenlace predefinido fue Y-BOCS
5.3 Es probable que el resultado se haya seleccionado entre múltiples análisis?	Posible	Riesgo de análisis múltiples no controlado.	Posible	Falta de claridad sobre control de análisis múltiples.	No		No	
¿Hubo riesgo de efecto de arrastre (carry-over effect)?	Posible	El estudio no menciona un periodo de lavado entre fases.	Posible	No se describe claramente un periodo de lavado entre fases.	No	Se aplicó periodo de lavado de 1 mes.	Probablemente no	.No se reportaron, pero no se descarta totalmente dado el pequeño tamaño muestral.
Valoración del riesgo de sesgo (Dominio 5)	Alto		Alto		Moderado		Moderado	
Crossover – Arrastre								
¿El número de participantes asignados a cada una de las dos secuencias fue igual o casi igual?	Sí		Sí		Sí		Sí	
¿Se usó un periodo de lavado adecuado?	No	No se describió periodo de lavado, lo que deja riesgo de arrastre.	No información	Si existió, no fue descrito con detalle.	Sí	1 mes entre intervenciones, considerado suficiente.	Probablemente sí	Periodo de lavado de 1 mes, los autores justifican como suficiente, aunque podría ser discutible
¿El orden de las intervenciones fue aleatorizado y balanceado?	Sí	Asignación al orden de fases fue aleatoria y equilibrada.	Sí	Orden de fases fue aleatorizado y equilibrado.	Sí	Orden cruzado y balanceado.	Sí	La asignación a simulado o activo fue aleatorizada

Pregunta de señalización	Huff 2010 (65)		Luyten 2016 (58)		Mallet 2008 (59)		Mosley et al. (60)	
	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario
Valoración del riesgo de sesgo (Crossover - Arrastre)	Alto		Moderado		Bajo		Moderado	
Valoración del riesgo de sesgo global	Alto	Posible arrastre por falta de lavado, personal no cegado, riesgo de reporte selectivo. Investigación financiada por una beca de la Universidad de Colonia (beca n.º 163/2003) y por Medtronic Inc.	Alto	Posible carry-over, falta de cegamiento de técnicos, posible sesgo de reporte. Trabajo financiado por la Fundación de Investigación de Flandes (FWO) Proyecto G072909N, la Beca de Investigación de la FWO (a LL) 1504614N, la Beca PF/10/005 de la KU Leuven y por la Agencia para la Innovación en Ciencia y Tecnología (IWT-SBO090054). Todos los dispositivos fueron proporcionados por Medtronic. También proporcionaron becas para investigación, formación y viajes.	Moderado	El estudio presenta bajo riesgo de sesgo en casi todos los dominios. Sin embargo, en bajo número de pacientes (n=16) hace que es estudio sea en general moderado. Financiado por subvenciones del Programa Hospitalario de Investigación Clínica de Asistencia Pública-Hospitales de París (AOM 03141) y del Programa de la Agencia Nacional de Investigación para Jóvenes Investigadores (R05121DS). Los estimuladores se adquirieron a Medtronic, que no participó en el estudio. Medtronic financió las reuniones de los investigadores del estudio.	Moderado	En general, el estudio parece bien diseñado, con buen cegamiento, mediciones apropiadas, pérdidas de datos mínimas, Sin embargo, en bajo número de pacientes (n=9) hace que es estudio sea en general moderado. El ensayo fue financiado por la Universidad de Queensland a través del Queensland Brain Institute en asociación con Medtronic. Medtronic proporcionó los dispositivos PC + S, 3389 electrodos estimulantes, programadores médicos y equipo relacionado. Medtronic también hizo una contribución en

Pregunta de señalización	Huff 2010 (65)		Luyten 2016 (58)		Mallet 2008 (59)		Mosley et al. (60)	
	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario
								efectivo a los costos de la investigación. Medtronic no tuvo ningún rol en el diseño del protocolo experimental, la recopilación de datos, el análisis o la redacción del manuscrito.

Pregunta de señalización	Nuttin 2003 (61)		Tyagi 2019 (62)		Voon 2017 (63)		Welter 2021 (64)	
	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario
Dominio1: Sesgo derivado del proceso de aleatorización								
1.1 La secuencia de asignación fue aleatoria?	Sí	Se menciona aleatorización para asignar orden de intervención (on/off) en los 4 pacientes cruzados.	Sí	Se empleó diseño <i>counterbalanced</i> entre fases de amSTN vs VC/VS, lo que implica asignación aleatoria del orden	Sí	El orden de condiciones ON/OFF fue aleatorizado y contrabalanceado entre participantes.	Sí	La asignación del orden de los tres sitios (amSTN, NAc, CN) fue aleatoria y controlada.
1.2 La secuencia se ocultó hasta el reclutamiento y asignación de los pacientes a la intervención?	Poco claro	Doble ciego. No se especifica cómo se ocultó la asignación; probablemente no completamente ciego para algunos investigadores.	Sí	Estudio doble ciego respecto al sitio estimulado (VC/VS o amSTN) durante las fases controladas	Sí	Estudio doble ciego: ni evaluadores ni pacientes conocían el estado de estimulación.	Sí	Estudio doble ciego: ni los participantes ni evaluadores sabían qué blanco se estaba estimulando.
1.3 Las diferencias basales entre los grupos sugieren que podrían haber un problema en el proceso de aleatorización?	No	Cada paciente actuó como su propio control; sin diferencias basales relevantes.	No	No se reportan diferencias basales significativas	No	Cada paciente actuó como su propio control; no se observan diferencias basales relevantes.	No	Cada participante actuó como su propio control, lo que elimina diferencias basales entre grupos.
Valoración del riesgo de sesgo (Dominio 1)	Moderado		Bajo	.	Bajo	.	Bajo	.
Dominio2: Sesgo derivado de las desviaciones de la intervención prevista								
2.1 Los participantes conocían la asignación de la intervención durante el ensayo?	No	Pacientes estaban cegados a si la estimulación estaba activa o no.	No	Estaban cegados al sitio de estimulación.	No	Los participantes estaban cegados a la condición ON/OFF.	No	Ciegos a la localización del blanco estimulado.

Pregunta de señalización	Nuttin 2003 (61)		Tyagi 2019 (62)		Voon 2017 (63)		Welter 2021 (64)	
	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario
2.2 Los cuidadores/personas que administran la intervención conocen la asignación?	Probablemente sí	Técnicos y algunos clínicos podían haber conocido el estado de estimulación.	No	Cegamiento también mantenido para clínicos.	No	Cegamiento mantenido en personal clínico y evaluadores.	No	Cegamiento mantenido para investigadores y clínicos.
2.3 Se produjeron desviaciones con respecto a la intervención prevista debido al contexto de investigación?	No	No se describen desviaciones protocolarias.	No	No se mencionan desviaciones destacadas del protocolo de estimulación	No	Se siguió el protocolo previsto sin desviaciones relevantes.	No	Las condiciones se aplicaron según el protocolo, sin desviaciones reportadas.
2.4 Es probable que estas desviaciones hubiesen influido en los resultados?	No	No hay evidencia de impacto por desviaciones.	No	No se reportaron desvíos relevantes.	No	No hubo desviaciones que pudieran afectar los resultados.	No	No se observan eventos que comprometan los resultados.
2.5 Estas desviaciones de la intervención estaban equilibradas entre los grupos?	Sí	Cada paciente actuó como su propio control, por tanto balanceado.	Sí	Las fases no fueron tratadas de forma diferente.	Sí	Cada paciente recibió ambas condiciones (ON/OFF) .	Sí	Todos los pacientes pasaron por las tres condiciones en orden balanceado.
2.6 El análisis empleado para estimar el efecto de la asignación fue apropiado?	Sí	Comparación directa entre condiciones "on" y "off", usando medidas intraindividuales.	Sí	Comparaciones directas entre fases, uso de escalas estandarizadas	Sí	Análisis pareado dentro de sujetos (comparación ON vs OFF); apropiado para crossover.	Sí	Se usó análisis dentro de sujetos (crossover); adecuado.
2.7 Es probable un impacto sustancial en los resultados debido a pérdidas o exclusiones?	No	Se analizaron según la secuencia asignada.	No	No hubo cruces fuera del grupo asignado.	No	Todos los pacientes se analizaron según su condición asignada.	No	Todos analizados conforme a la asignación aleatoria.

Pregunta de señalización	Nuttin 2003 (61)		Tyagi 2019 (62)		Voon 2017 (63)		Welter 2021 (64)	
	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario
Valoración del riesgo de sesgo (Dominio 2)	Bajo	Buen cegamiento de pacientes, pero posible conocimiento del personal reduce la valoración a moderado.	Bajo		Bajo		Bajo	
Dominio 3: Sesgo debido a los datos perdidos								
3.1 Los datos estaban disponibles para todos, o casi todos los participantes?	Sí	Todos los pacientes completaron las condiciones "on" y "off".	Sí	Únicamente 6 participantes. No se reporta pérdida importante de datos para los desenlaces primarios durante las fases ciega	Sí	Todos los participantes completaron ambas condiciones.	Sí	No se reportan abandonos durante la fase cruzada.
3.2 Evidencia de que el resultado no está sesgado por datos perdidos?	Sí	No se informan pérdidas ni exclusiones.	Sí	No hubo pérdidas durante la fase doble ciego.	Sí	No hubo abandonos ni pérdidas de datos.	Sí	Todos los participantes completaron todas las fases.
3.3 Posible que pérdidas estén asociadas al valor real?	No aplica	No hubo pérdidas.	No aplica	Sin pérdidas.	No aplica	No se reportaron pérdidas.	No aplica	No hubo pérdidas.
3.4 Probable que pérdidas estén asociadas al valor real?	No aplica		No aplica		No aplica	.	No aplica	
Valoración del riesgo de sesgo (Dominio 3)	Bajo	.	Bajo		Bajo	.	Bajo	
Dominio 4: Sesgo en la medición del resultado								
4.1 El método utilizado para medir el resultado fue inapropiado?	No	Se usó Y-BOCS, medida válida y estandarizada.	No	Se usan escalas estándar como Y-BOCS, MADRS para estado de ánimo, pruebas neuropsicológicas bien establecidas	No	Las tareas de toma de decisiones (Beads Task y delay discounting) son validadas en	No	Se utilizó la escala Y-BOCS, válida para síntomas de TOC.

Pregunta de señalización	Nuttin 2003 (61)		Tyagi 2019 (62)		Voon 2017 (63)		Welter 2021 (64)	
	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario
						neurociencia cognitiva.		
4.2 La medición pudo diferir por grupo?	No	Evaluación clínica estandarizada en ambas condiciones.	No	Evaluación estandarizada para ambas condiciones.	No	Se utilizó el mismo protocolo de evaluación en ambas condiciones.	No	Se aplicaron las mismas medidas en todas las fases.
4.3 Evaluadores conocían la intervención recibida?	No claro	No se especifica; posible que algunos evaluadores conocieran la condición.	No	Evaluadores estaban cegados.	No	Evaluadores estaban cegados.	No	Evaluadores cegados.
4.4 El conocimiento de la intervención pudo influir en la evaluación?	Posiblemente sí	Riesgo potencial si el cegamiento no fue completo.	No	El cegamiento fue adecuado.	No	Cegamiento adecuado reduce esta posibilidad.	No	Cegamiento reduce esta posibilidad.
¿Es probable que el conocimiento haya influido en resultados?	No claro	Dada la subjetividad de Y-BOCS, es posible cierto sesgo si hubo rompimiento de ciego.	No	El riesgo de influencia es bajo.	No	Muy poco probable.	No	Muy poco probable.
Valoración del riesgo de sesgo (Dominio 4)	Alto	Por posible conocimiento de la condición por parte de evaluadores.	Bajo	.	Bajo		Bajo	
Dominio 5: Sesgo en la selección del resultado informado								
5.1 Los datos fueron analizados según plan preestablecido?	No	No se menciona protocolo predefinido.	Sí	Registro: ISRCTN18430630. Se reporta el diseño con fases ciegas (contrabalanceadas), resultados principales predefinidos	No claro	No se menciona registro previo del plan de análisis.	probablemente sí	Registrado en ClinicalTrials.gov como NCT01807403

Pregunta de señalización	Nuttin 2003 (61)		Tyagi 2019 (62)		Voon 2017 (63)		Welter 2021 (64)	
	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario
5.2 Es probable que el resultado numérico fuera seleccionado entre múltiples mediciones?	No	Y-BOCS fue el desenlace principal claramente especificado.	No	Y-BOCS fue el desenlace primario, predefinido.	No	Las dos tareas fueron claramente predefinidas como resultados principales.	No	El desenlace principal (Y-BOCS) fue claramente definido.
5.3 Es probable que el resultado se haya seleccionado entre múltiples análisis?	Poco claro	No se reporta manipulación, pero el análisis no fue preregistrado.	No	No hay evidencia de manipulación, pero sin preregistro.	Poco claro	No hay evidencia directa de <i>p-hacking</i> , pero no se declara preregistro.	Poco claro	No hay evidencia directa de manipulación, pero tampoco transparencia completa.
¿Hubo riesgo de efecto de arrastre (carry-over effect)?	Posible	No se menciona duración del efecto ni control de arrastre, pero el diseño cruzado lo requiere.	Posible	El diseño no es un clásico crossover completo entre tratamientos, las fases se contrabalancean pero no hay lavado prolongado, lo que podría generar algún efecto residual.	No	Se utilizó wash-out adecuado entre condiciones (24 horas), según reportado.	Posible	No se menciona wash-out entre condiciones; podrían existir efectos residuales.
Valoración del riesgo de sesgo (Dominio 5)	Alto	Falta de preregistro y posible sesgo de reporte.	Alto		Moderado	Por falta de preregistro, sin señales claras de sesgo en selección de resultados.	Alto	Falta de preregistro limita la evaluación total.
Crossover – Arrastre								
¿El número de participantes asignados a cada una de las dos secuencias fue igual o casi igual?	Sí		Sí		Sí		Sí	
¿Se usó un periodo de lavado adecuado?	No	No se especifica ningún periodo de lavado entre condiciones.	No	No se especifica ningún periodo de lavado formal.	Sí	Se reporta periodo de 24 h con apagado de DBS para evitar efecto residual.	No claro	No se detalla wash-out; podría representar un sesgo.
¿El orden de las intervenciones fue aleatorizado y balanceado?	Sí	El orden fue aleatorizado para los 4 pacientes cruzados.	Sí	Orden contrabalanceado entre los participantes.	Sí	El orden de ON/OFF fue aleatorizado y contrabalanceado.	Sí	Orden aleatorizado y contrabalanceado.

Pregunta de señalización	Nuttin 2003 (61)		Tyagi 2019 (62)		Voon 2017 (63)		Welter 2021 (64)	
	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario	Respuesta	Comentario
Valoración del riesgo de sesgo (Crossover - Arrastre)	Alto		Alto	Por la posible falta de wash-out o arrastre	Bajo		Moderado	
Valoración del riesgo de sesgo global	Alto	El diseño no cumple con estándares en cegamiento, reporte ni control de arrastre. No describen financiación.	Alto	Diseño bien ejecutado, pero sin wash-out. Apoyo institucional del NHS (Servicio Nacional de Salud de Inglaterra), asociaciones de hospitales/universidades del Reino Unido, y de instancias universitarias de investigación.	Moderado	Limitaciones por el número de pacientes. Apoyo de la Agencia Nacional de Investigación (subvención número ANR-14-CE13-0030-01 Physiobs) y del Hospital Universitario de Grenoble (Dirección de Investigación Clínica e Innovación). Este trabajo contó con el apoyo de una beca Wellcome Trust a VV (983705/Z/10/Z). Algunos autores pagados por industria como Medtronic	Alto	Buen diseño y cegamiento, pero con limitaciones por tamaño muestral, posible efecto de arrastre. Financiación por Direction of Recherche Clinique et Développement, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Autores informan subvenciones/honorarios por parte de Medtronic

ANEXO C. PERFILES DE EVIDENCIA GRADE

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			Absoluto (95 % CI)		
Reducción en puntuación de gravedad en escala Y-BOCS (LB vs ECP ON) (seguimiento: media 17 meses)											
7	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio	se sospecha sesgo de publicación ^c	71	71	DM 10.93 más alto. (7.18 más alto. a 14.67 más alto.)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b,c}	CRÍTICO
Reducción en puntuación de gravedad en la escala Y-BOCS (ECP ON vs ECP OFF) (seguimiento: media 17 meses)											
7	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio ^d	no es serio	no es serio ^e	se sospecha sesgo de publicación ^c	71	71	DM 7.23 más alto. (4.23 más alto. a 10.24 más alto.)	⊕⊕○○ Baja ^{a,c,d,e}	CRÍTICO
Evaluación de certeza							Impacto		Certeza	Importancia	
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones					
Reducción en puntuación de gravedad en la escala CGI											
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^f	se sospecha sesgo de publicación ^c	Mallet 2008 (59): La puntuación CGI (en las menores puntuaciones indican una menor gravedad de la enfermedad) fue significativamente menor al final de la estimulación activa (ON) que al final de la estimulación simulada (ON vs OFF; DM= -3, de -4 a -0.8 IC 95 %, p = 0,008). Nuttin 2003 (61): se encontraron menores puntuaciones al final de la estimulación activa (ON; M=3,3, DE= 0,96) que al final de la estimulación simulada (OFF; M= 5, DE= 0).			⊕○○○ Muy baja ^{a,c,f}	CRÍTICO
Calidad de vida evaluada con SF-36											
1	ensayos aleatorios	muy serio ^g	no es serio	no es serio	serio ^f	se sospecha sesgo de publicación ^c	Sola la puntuación SF-36-V (vitalidad) aumentó (mejoró) significativamente ON vs OFF [F (9,22) = 3,50, p = 0,0079)]			⊕○○○ Muy baja ^{c,f,g}	CRÍTICO

Evaluación de certeza							N° de pacientes		Efecto	Certeza	Importancia
N° de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			Absoluto (95 % CI)		

Funcionamiento evaluado con GAF

1	ensayos aleatorios	muy serio ^h	no es serio	no es serio	serio ^f	se sospecha sesgo de publicación ^c	La puntuación GAF (en la que las puntuaciones más altas indican mejores niveles de funcionamiento) fue significativamente mayor tras la estimulación activa que tras la estimulación simulada (puntuación media al final de la estimulación activa ON, 56±14 frente a OFF 43±8; p = 0,005).		⊕○○○ Muy baja ^{c,f,h}	CRÍTICO
---	--------------------	------------------------	-------------	-------------	--------------------	---	---	--	-----------------------------------	---------

Función cognitiva evaluada von distintos test y tareas neuropsicológicas

6	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ⁱ	se sospecha sesgo de publicación ^c	La mayor parte de los estudios no encontraron un efecto significativo de la ECP en la función cognitiva (50, 55, 56, 59). En un estudio se encontró que solo la ECP en amSTN (no en ECV/VS) mejoró significativamente la flexibilidad cognitiva (62) y en otro que la estimulación del núcleo subtalámico aumentó la impulsividad decisional (63).		⊕○○○ Muy baja ^{a,c,i}	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	------------------------	---	--	--	-----------------------------------	---------

Seguridad evaluada mediante eventos adversos graves

4	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^j	no es serio	no es serio	se sospecha sesgo de publicación ^c	Cuatro estudios (n=57 pacientes) reportaron un total de 52 eventos adversos clasificados como graves (91,22 %) (58-60, 64).		⊕○○○ Muy baja ^{a,c,j}	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	---	---	--	-----------------------------------	---------

Seguridad evaluada mediante los eventos adversos relacionados con la cirugía

6	ensayos aleatorios	serio ^k	serio ^j	no es serio	serio ^l	se sospecha sesgo de publicación ^c	La frecuencia de eventos adversos relacionados con la cirugía o la implantación (por ejemplo: infección, náuseas, vómitos, entre otros), se situó entre el 22 % hasta el 106,2 %. En un estudio no se identificó ningún evento adverso asociado a la cirugía.		⊕○○○ Muy baja ^{c,j,k,l}	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	--------------------	-------------	--------------------	---	---	--	-------------------------------------	---------

Evaluación de certeza							N° de pacientes		Efecto	Certeza	Importancia
N° de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			Absoluto (95 % CI)		

Seguridad evaluada mediante los eventos adversos relacionados con el dispositivo

4	ensayos aleatorios	serio ^k	serio ^j	no es serio	serio ^l	se sospecha sesgo de publicación ^c	Cuatro estudios reportaron la frecuencia de eventos adversos relacionados con el dispositivo (por ejemplo: rotura del electrodo, incorrecto funcionamiento del estimulador, sensación de cables, disestesia en la región subclavicular, entre otros), que fue del 10 % (1 caso/10 pacientes) (65), 37,5 % (9 casos/24 pacientes) (58) y el 87,5 % (14 casos/16 pacientes) (57). Goodman et al. (50) también observaron eventos adversos relacionados con el fallo del dispositivo, pero no indicaron la frecuencia de ocurrencia de dicho evento.			⊕○○○ Muy baja ^{c,j,k,l}	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	--------------------	-------------	--------------------	---	---	--	--	-------------------------------------	---------

Seguridad evaluada mediante los eventos adversos relacionados con la estimulación

5	ensayos aleatorios	serio ^k	serio ^j	no es serio	serio ^l	se sospecha sesgo de publicación ^c	1 estudio (64) indicaron una frecuencia de este tipo de eventos del 37,5 % (3 casos/8 pacientes). Mientras que otros dos estudios mostraron varios eventos por paciente, 18 eventos en 6 pacientes (300 %) (62) y 56 eventos en 16 pacientes (350 %) (57). Goodman 2010 (50) reportaron 6 eventos adversos (4 casos de hipomanía, 1 caso de insomnio y 1 caso de exacerbación del TOC), y además observaron en todos los pacientes elevación del estado de ánimo y dificultad de conciliación del sueño en algunos pacientes. Huff 2010 (65) reportaron agitación y ansiedad transitorios tras un aumento del voltaje, que se revirtió tras la reducción del voltaje en 4 pacientes; y en 1 paciente dificultades de concentración y fallos de memoria, que desaparecieron tras modificar los parámetros de estimulación.			⊕○○○ Muy baja ^{c,j,k,l}	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	--------------------	-------------	--------------------	---	---	--	--	-------------------------------------	---------

Evaluación de certeza							N° de pacientes		Efecto	Certeza	Importancia
N° de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			Absoluto (95 % CI)		

Abreviaturas: **IC:** Intervalo de confianza; **DM:** Diferencia media

Explicaciones

- La mayoría de los estudios presentan alto riesgo de sesgo en varios dominios (enmascaramiento, medición y selección de resultados). Estudios cruzados en su mayoría sin fase de lavado, de pequeño tamaño y patrocinados por la industria. Solamente el estudio de Mallet (59) presenta un riesgo moderado de sesgo. Se reduce un nivel.
- Presenta un $I^2=64\%$ que indica una heterogeneidad moderada-alta; aunque la dirección del efecto es consistente.
- Podría haber sesgo de publicación, además del tamaño pequeño de los estudios, 11 de 25 estudios en marcha (44 %) se encuentran en estado desconocido. Se reduce un nivel.
- $I^2 = 20\%$ indica heterogeneidad baja y coherencia entre estudios. Los análisis de sensibilidad confirmaron estabilidad del efecto.
- El IC 95 % (4,23–10,24) no cruza el umbral de relevancia clínica (≥ 7 punto equivale a respuesta parcial). El límite inferior (4,23) está cercano al umbral de respuesta parcial, pero el efecto promedio supera claramente el umbral de respuesta total (≈ 10 puntos).
- Pequeño tamaño muestral. Se reduce un nivel
- Muestra muy pequeña ($n=6$), el personal no está cegado y hay un posible sesgo de reporte. Estudio financiado por la industria. Se reduce un nivel
- Riesgo poco claro relacionado con el cegamiento y la generación de la secuencia de aleatorización. Se reduce un nivel
- Diferentes test y tareas neuropsicológicas empleadas para la evaluación de diferentes dominios. Se reduce un nivel
- Variabilidad relevante en los eventos adversos reportados en los diferentes estudios. Se reduce un nivel
- La mayoría de los estudios presentan alto riesgo de sesgo en varios dominios (enmascaramiento, medición y selección de resultados). Estudios cruzados en su mayoría sin fase de lavado, de pequeño tamaño y patrocinados por la industria. Se reduce un nivel
- Existe variabilidad relevante en los estudios en cuanto a las áreas estimuladas, comparaciones realizadas (con línea base, ON vs OFF) y en cuanto a los parámetros de la estimulación. Se reduce un nivel

ANEXO D. Tablas de evidencia

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional												
Autor/año: Abelson, 2005 (55) Tipo de estudio: ECA. País: EUA Información adicional sobre localización: Michigan Objetivos: Evaluar la eficacia potencial de la ECP en la parte anterior de la cápsula interna de pacientes con TOC refractario, de manera comparable a la capsulotomía anterior tradicional. Conflicto de interés: No se menciona. Financiación: No se menciona.	Diseño: Ensayo clínico cruzado (crossover). Diseño a corto plazo con enmascaramiento, encendido-apagado durante 12 semanas. Criterios de inclusión: Una puntuación de al menos 25 en la Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS); una puntuación de no más de 44 en el Global Assessment of Functioning (GAF); múltiples intentos infructuosos de tratamiento con medicamentos antiobsesivos a dosis y duración adecuadas, así como terapia conductual. Acuerdo total sobre el diagnóstico, la refractariedad, la discapacidad y la capacidad para otorgar el consentimiento según dos psiquiatras. Criterios de exclusión: No se explicitan. Método de aleatorización: Los estimuladores se encendieron o apagaron durante cuatro periodos consecutivos de 3 semanas (dos ENCENDIDOS y dos APAGADOS, en un orden aleatorio restringido). Ni el paciente ni los clínicos evaluadores fueron informados sobre el estado del estimulador.	Pérdidas en la aleatorización: 0 Tamaño muestral: 4 Edad (años): $M = 40,25$ ($DT = 11,73$); rango 27-52 Sexo: 2 mujeres, 2 hombres. % mujeres 50 % Otras características de la muestra: Trastorno Depresivo Mayor (3/4); Fobia Social (1/4); Trastorno de tics (1/4); Dismorfia corporal (1/4); Historial de anorexia/bulimia (1/4). Todos habían participado en ensayos de medicamentos con al menos cuatro medicamentos antiobsesivos con eficacia comprobada (tres inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] y clomipramina). Todos habían recibido ensayos de al menos 12 semanas de duración con dosis máximas toleradas o aprobadas, y todos habían estado expuestos a combinaciones de medicamentos o aumentos (por ejemplo, ISRS más clomipramina o agente serotoninérgico más antipsicótico).	SEGURIDAD 6 eventos adversos: -fase exploratoria: 1 caso de palpitaciones, zumbidos, náuseas, diarrea; 1 caso de hormigueo y 1 caso de sensaciones en la mandíbula -fase estudio doble ciego: 1 caso de inicio repentino de depresión, mal humor, pérdida de apetito y energía y pensamientos suicidas -fase de estudio abierto: 1 caso de depresión y estrés con suicidio y 1 caso de 2 episodios de depresión que requirieron ingreso. EFFECTIVIDAD Y-BOCS <table><tr><th>Variables</th><th>Intervención</th><th>Comparador</th></tr><tr><td></td><td>STN DBS ON</td><td>STN DBS OFF</td></tr><tr><td>Y-BOCS (% de mejora frente a línea base)</td><td>19,8 % ($DT = 29,8$)</td><td>10,5 % ($DT = 17,8$)</td></tr><tr><td>Hamilton Depression scale (HAM-D)</td><td>22,5 ($DT = 37,8$)</td><td>6.8 % ($DT = 16,5$)</td></tr></table> Uno de los cuatro sujetos cumplió con el criterio de alcanzar una disminución del 35 % en la Y-BOCS (el 45 % de los pacientes que se someten a una capsulotomía alcanzan esta mejora), concretamente se observó una mejora del 67 %. Un segundo sujeto mostró una disminución más moderada en la Y-BOCS (del 17 % durante el primer período de encendido), pero este sujeto también presentó una respuesta sustancial "placebo". Hubo poco impacto en los síntomas del TOC en los otros dos sujetos.	Variables	Intervención	Comparador		STN DBS ON	STN DBS OFF	Y-BOCS (% de mejora frente a línea base)	19,8 % ($DT = 29,8$)	10,5 % ($DT = 17,8$)	Hamilton Depression scale (HAM-D)	22,5 ($DT = 37,8$)	6.8 % ($DT = 16,5$)	CONCLUSIONES Los autores concluyen que la ECP para el TOC refractario muestra un considerable potencial, pero se necesita realizar más trabajos, bajo protocolos cuidadosamente contruidos para optimizar los objetivos neuroanatómicos y los parámetros de estimulación, y para determinar las poblaciones candidatas más apropiadas. LIMITACIONES Muestra reducida FORTALEZAS OTROS COMENTARIOS
Variables	Intervención	Comparador														
	STN DBS ON	STN DBS OFF														
Y-BOCS (% de mejora frente a línea base)	19,8 % ($DT = 29,8$)	10,5 % ($DT = 17,8$)														
Hamilton Depression scale (HAM-D)	22,5 ($DT = 37,8$)	6.8 % ($DT = 16,5$)														

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional
	Intervención: Se colocaron electrodos estimuladores cuadripolares (Modelo 3387 DBSTM Lead, Medtronic, Minneapolis, MN; longitud de contacto de 1.5 mm, espaciado entre contactos de 1.5 mm) estereotáxicamente (utilizando un marco Leksell Modelo G) en la porción/rama anterior de cada cápsula interna y se conectaron mediante cables subcutáneos a generadores de impulsos implantables (IPG Modelo 7424 ItrelTM II o Modelo 7426 SoletraTM, Medtronic) ubicados subcutáneamente en la región subclavicular. Comparador: ECP OFF Rango temporal de reclutamiento: No se ha explicitado Intervalos de Seguimiento: 12 semanas con doble ciego para la evaluación controlada de los efectos de la estimulación mediante un diseño On- OFF. Las calificaciones clínicas y una breve batería neuropsicológica se completaron al final de cada uno de los cuatro bloques de 3 semanas.	Todos recibieron al menos 12 semanas de terapia cognitivo-conductual (TCC) para el TOC (exposición con prevención de la respuesta) sin beneficio significativo. Todos excepto uno recibieron ensayos intensivos de TCC en régimen residencial o hospitalario. Todos habían mantenido regímenes de medicación estables durante al menos 6 semanas antes de la cirugía, y no se permitieron cambios en la medicación durante la fase con enmascaramiento del estudio. No tenían antecedentes de psicosis, no presentaban abuso de sustancias en el momento del estudio y gozaban de buena salud general. Pérdidas durante el seguimiento: 0 Parámetros elegidos tras la fase de testeo individualizado: Frecuencia: 150 Hz; 130 Hz; 130 Hz; 130 Hz Ancho de pulso: 60 sec; 210 sec; 210 sec; 210 sec Amplitud: 5 V; 7 V; 7 V; 10.5 V Polaridad: Bipolar; Bipolar; Monopolar; Bipolar	Pruebas de atención simple, memoria de trabajo, fluidez, velocidad de procesamiento y flexibilidad mental (Corsi Block Span, Digit Span, Stroop Color y Word Test) se administraron en el momento de línea base y al final de cada período de 3 semanas de activación y desactivación. No hubo patrones consistentes de cambio en las puntuaciones de rendimiento con la estimulación entre los sujetos. Se administró una batería más amplia de pruebas (California Verbal Learning Test, Category Test, Finger Tapping Speed, Fragmented Pictures, Grooved Pegboard Test, Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2, Money Road Map Test, Strength of Grip, Visual-Spatial Learning Test, Wechsler Adult Intelligence Scales-Revised, Wechsler Memory Scale-Russell Modification y Wisconsin Card Sorting Test-Modified) al inicio, después de completar la fase de doble ciego y después de 6 meses de estimulación continua. Estas pruebas tampoco mostraron patrones consistentes de cambio asociados con la estimulación, excepto quizás por una ligera mejora en todos los sujetos en el golpeteo de dedos (Finger Tapping Speed) y el Span numérico (Digit Span).	

Abreviaturas: ECA: estudio aleatorizado controlado, EUA: Estados Unidos de América, ECP: estimulación cerebral profunda, TOC: trastorno obsesivo-compulsivo, Y-BOCS: escala obsesivo compulsiva de Yale-Brown, GAF: Global Assessment of Functioning, M: media, TCC: terapia cognitivo-conductual, HAM-D: Hamilton Depression scale, Sec: segundo, V: voltios, Hz: hercios

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional
Autor/año: Barcia, 2019 (56) Tipo de estudio: ECA cruzado País: España Información adicional sobre localización: Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Objetivos: Comprobar si la diana óptima de la ECP para el TOC es fija para todos los pacientes o si debería ser individualizada y está relacionada con la sintomatología de cada paciente. Además, se exploró si la diana óptima puede predecirse combinando la neuroimagen funcional y la conectividad estructural. Conflicto de interés: El primer autor declaró haber recibido financiación para investigación de Boston Scientific y	Diseño: ECA El estudio incluyó tres meses de estimulación bilateral (estimulación de 4,5 V a una frecuencia de 130 Hz y ancho de pulso de 60 ms) en cada punto de contacto del electrodo (0, 1, 2, 3) y un período de simulación (sin estimulación). Criterios de inclusión: a) 18-50 años; b) TOC grave y crónico, resistente al tratamiento según los criterios del DSM-IV-R; c) duración de la enfermedad de al menos al menos 5 años sin remisión; d) puntuación Y-BOCS 24/40; e) tratamientos con dosis máximas toleradas de al menos cinco inhibidores de la recaptación de serotonina. inhibidores de la recaptación de serotonina durante al menos 10 semanas, tratamiento con clorimipramina bupiriona y litio durante al menos 4 semanas, así como psicoterapia (un mínimo de 20 sesiones de exposición y prevención de respuesta exposición y prevención de respuesta) simultáneamente con la farmacoterapia; f) ningún cambio en la medicación prescrita durante al menos 4 semanas antes; g) incapacidad para llevar una vida social/familiar normal y deterioro de las funciones de la vida diaria; h) disponibilidad de protección i) disponibilidad de un entorno jurídico, social y familiar protector y de apoyo para el tratamiento quirúrgico y los periodos de rehabilitación tratamiento quirúrgico y los periodos de rehabilitación; j) consenso en que el paciente k) consenso de dos psiquiatras independientes sobre si el paciente es candidato a la ECP para el TOC, con la aprobación de un comité independiente de cirugía psiquiátrica compuesto por un neurocirujano, un psiquiatra y un experto en	Pérdidas en la aleatorización: el estudio no reportó pérdidas en la aleatorización. Tamaño muestral: n=7 Edad (años): media: 35.25 (rango 21-50) Sexo: 3 hombre y 4 mujeres Otras características de la muestra: Todos los pacientes obtuvieron una puntuación de 24 o superior en la Yale-Brown. Comorbilidades: depresión mayor (1/7), anorexia nerviosa, (1/7), trastorno de la personalidad (1/7) Pérdidas durante el seguimiento: El estudio no reportó pérdidas durante el seguimiento.	SEGURIDAD No se observaron eventos adversos graves relacionados con la cirugía o la estimulación cerebral profunda (ECP). Además, no se reportaron efectos secundarios inesperados o complicaciones significativas asociadas con el procedimiento de DBS a lo largo del estudio. EFFECTIVIDAD Y-BOCS En el estudio, se observó una mejora significativa en la puntuación del Y-BOCS (Escala de Yale-Brown para el Trastorno Obsesivo-Compulsivo) en todos los pacientes después de la estimulación cerebral profunda. La mediana de la mejora en la puntuación del Y-BOCS fue del 21,62 % en el mejor punto de contacto del electrodo (C0), y del 47,37 % en el punto de contacto óptimo determinado por la tractografía probabilística. Además, el 85,71 % de los pacientes fueron considerados respondedores, es decir, mostraron una	CONCLUSIONES DE LOS AUTORES Los autores concluyeron que la estimulación cerebral profunda en pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es un tratamiento prometedor, y la individualización de las dianas terapéuticas para la estimulación puede ser crucial para mejorar la eficacia del tratamiento. LIMITACIONES FORTALEZAS OTROS COMENTARIOS

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional
Medtronic. La tercera autora recibió financiación de Boston Scientific. El resto de autores no declararon ningún tipo de conflicto de interés. Financiación: Boston Scientific y Medtronic.	medicina l) capacidad para dar su consentimiento por escrito para el estudio. Criterios de exclusión: a) diagnóstico pasado o presente de trastorno psicótico. b) abuso de sustancias presente o pasado; c) cualquier trastorno neurológico o enfermedad médica d) cualquier anomalía clínicamente significativa en la resonancia magnética e) cualquier contraindicación de la ECP. Método de aleatorización: El estudio no proporcionó información detallada sobre el método de aleatorización. Sin embargo, se mencionó que se generó una secuencia aleatoria simple de activaciones de contacto (C0, 1, 2, 3) y simulación (0) para cada paciente, y el contacto de estimulación se estableció siguiendo una serie aleatoria conocida solo por el neurocirujano, mientras que el paciente, los equipos de psiquiatría y neuropsicología estaban cegados. Intervención: La intervención consistió en tres meses de estimulación bilateral en cada punto de contacto del electrodo (C0, 1, 2, 3) y un período de simulación (sin estimulación). La estimulación se realizó a 4.5 V con una frecuencia de 130 Hz y un ancho de pulso de 60 ms. Después de la cirugía, se realizó una secuencia aleatoria simple de activaciones de contacto (C0, 1, 2, 3) y simulación (0) para cada paciente. Cada contacto fue estimulado durante tres meses, separados por un mes de lavado con el generador apagado. En el estudio se estimuló el estriado, abarcando el cuerpo estriado y el núcleo accumbens, utilizando diferentes puntos de contacto del electrodo (C0, 1, 2, 3).		reducción del 35 % o más en la puntuación del Y-BOCS. Función cognitiva La ECP no produjo efectos adversos significativos en la función cognitiva de los pacientes, ya que no se encontraron diferencias importantes en las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas entre el punto de contacto óptimo y el punto de contacto inicial del electrodo.	

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional
	Comparador: El estudio no incluyó grupo control, por lo que no se realizó una comparación directa con un grupo que no recibió la intervención. Se utilizó un diseño de estudio longitudinal doble ciego, en el que cada paciente recibió estimulación en cada punto de contacto del electrodo y un período de simulación, y se evaluaron los resultados en cada período de estimulación y lavado. Rango temporal de reclutamiento: junio de 2011 y diciembre de 2014 Intervalos de Seguimiento: seguimiento durante un período de 19 meses, con períodos de estudio de 3 meses cada uno, seguidos por un período de lavado de 1 mes. Durante estos períodos, se realizaron evaluaciones clínicas y psiquiátricas para medir los resultados de la estimulación en cada punto de contacto del electrodo y el período de simulación.			

Abreviaturas: ECA: estudio aleatorizado controlado, ECP: estimulación cerebral profunda, TOC: trastorno obsesivo-compulsivo, Y-BOCS: escala obsesivo compulsiva de Yale-Brown, V: voltios, Hz: hercios, ms: minutos, DMS-IV-R: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional
Autor/año: Denys, 2010 (57) Tipo de estudio: ensayo clínico aleatorizado País: Países Bajos Información adicional sobre localización: Academic Medical Center de la Universidad de Ámsterdam Objetivos: evaluar la eficacia y seguridad de la estimulación cerebral profunda en el núcleo accumbens para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) refractario al tratamiento. Además, se buscó determinar si la ECP en el núcleo accumbens es una opción de tratamiento viable para pacientes con TOC refractario al tratamiento. Conflicto de interés: los autores declararon no tener	Diseño: ensayo prospectivo, abierto, con una fase doble ciego, aleatorizado y cruzado. Fase abierta de tratamiento de 8 meses, seguida de una fase cruzada a doble ciego con períodos de 2 semanas asignados aleatoriamente de estimulación activa o simulada, finalizando con una fase abierta de mantenimiento de 12 meses. Criterios de inclusión: 1. Edad entre 18 y 65 años. 2. Diagnóstico de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) según los criterios del DSM-IV. 3. TOC refractario al tratamiento, definido como la falta de respuesta a al menos 2 tratamientos farmacológicos adecuados y un curso de terapia cognitivo-conductual (TCC) de al menos 3 meses. 4. Puntuación de al menos 28 en la escala Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS). 5. Capacidad para dar su consentimiento informado. Criterios de exclusión: pacientes con antecedentes de trastornos psicóticos, trastornos del estado de ánimo bipolar, trastornos de la personalidad graves, trastornos de ansiedad graves, trastornos	Pérdidas en la aleatorización: Tamaño muestral: 16 pacientes en fase abierta y 14 en fase de ECA. Edad (años): rango 18-65 Sexo: 7 mujeres y 9 hombres Otras características de la muestra La refractariedad se definió como la ausencia de respuesta o la respuesta insuficiente tras al menos 2 tratamientos con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina a la dosis máxima durante al menos 12 semanas, más 1 tratamiento con clorhidrato de clomipramina a dosis máxima durante al menos 12 semanas con evaluación de los niveles plasmáticos para control de la biodisponibilidad suficiente, más al menos 1 ensayo de aumento con un antipsicótico atípico durante 8 semanas en combinación con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, más al menos 1 ensayo de TCC durante un mínimo de 16 sesiones. Pérdidas durante el seguimiento: En el protocolo original se diseñó un periodo cruzado de 3 meses, pero, tras los efectos observados de la estimulación en la fase abierta, se consideró imposible conseguir la cooperación continuada de los pacientes durante 3 meses de simulación. Incluso con el periodo	SEGURIDAD 17 eventos adversos relacionados con la cirugía (todos los eventos adversos se clasificaron como transitorios): -infección en la incisión: 1 caso, -cansancio: 4 casos, -sensación de entumecimiento en el lugar de incisión: 7 casos -náuseas: 1 caso -cefalea: 2 casos y, -aumento de síntomas depresivos: 2 casos. 14 eventos adversos relacionados con el dispositivo: -Sensación de cables: 8 casos (1 permanente). -Sensación de corriente eléctrica alrededor del neuroestimulador: 3 casos (todos transitorios). -Sensación de neuroestimulador en el pecho: 3 casos (todos permanentes). 56 eventos adversos relacionados con la estimulación (todos fueron transitorios excepto los que se indican a continuación específicamente): -síntomas hipomaniacos: 8 casos -aumento de la libido: 7 casos (permanente) -olvidos leves: 6 casos (5 permanente)	CONCLUSIONES DE LOS AUTORES La estimulación cerebral profunda bilateral del núcleo accumbens puede ser un tratamiento eficaz y seguro para el TOC refractario al tratamiento. LIMITACIONES FORTALEZAS OTROS COMENTARIOS

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional
ningún conflicto de intereses en relación con el estudio. Financiación: Medtronic Inc, proporcionó los dispositivos utilizados en el estudio. El estudio recibió apoyo de la Organización Neerlandesa para la Investigación Científica ZON-MW VENI.	alimentarios, trastornos por abuso de sustancias y trastornos neurológicos graves. Método de aleatorización: se utilizó un método de aleatorización mediante un proceso de asignación aleatoria por bloques con secuencia aleatoria generada por ordenador para garantizar un ocultamiento adecuado. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos períodos de 2 semanas con los estimuladores encendidos (estimulación activa) y apagados (estimulación simulada) en el otro período. Intervención: DBS bilateral en el núcleo accumbens Comparador: estimulación simulada Rango temporal de reclutamiento: Intervalos de Seguimiento:	cruzado acortado, dos pacientes se negaron a participar (debido al riesgo de perder las mejoras obtenidas y por decepción por la falta de eficacia.	-dolor de estómago: 4 casos -cefaleas: 3 casos -problemas para encontrar palabras: 3 casos (permanente). -pérdida del gusto: 3 casos -parestesias en manos o pies: 3 casos -escalofríos: 2 casos -náuseas: 2 casos -dificultad para conciliar el sueño: 3 pacientes -problemas de micción, enuresis o poliuria: 2 casos (permanente) -penetración sexual, mareo, sensación de asimetría facial, picor en el brazo derecho, menstruación después de un año de menopausia, menstruación después de 4 años de inyección anticonceptivas, menor flujo durante la menstruación, incremento de la alergia, incremento de estornudos y dificultad para alcanzar el orgasmo: 1 caso de cada EFFECTIVIDAD Y-BOCS En la fase doble ciego con control simulación, la diferencia media (DE) en la puntuación Y-BOCS entre la estimulación activa y la simulada fue de 8,3 puntos (2,3), o del 25 % ($p=0,004$). La adición de la puntuación Y-BOCS previa a la aleatorización como covariable (para ajustar las diferencias iniciales entre los	

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional
			grupos de secuencias) no tuvo ningún efecto en la estimación del efecto del tratamiento ni en su DE. Debido a la hipomanía (o empeoramiento de los síntomas), se levantó el estado ciego de los estimuladores en la mayoría de los pacientes, pero no en todos. Discapacidad: En la fase de doble ciego controlada, se observó una disminución significativa en la puntuación de la Escala de Discapacidad de Sheehan en el trabajo, la vida social y la vida familiar en comparación con la estimulación simulada.	
<i>Abreviaturas:</i> ECA: estudio aleatorizado controlado, ECP: estimulación cerebral profunda, TOC: trastorno obsesivo-compulsivo, Y-BOCS: escala obsesivo compulsiva de Yale-Brown, DMS-IV-R: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales IV-R, TCC: terapia cognitivo-conductual				

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional
Autor/año: Goodman, 2010 (50) Tipo de estudio: ECA País: EUA Información adicional sobre localización: Universidad de Florida en colaboración con Universidad de Brown. Objetivos: Evaluar la ECP de la región de la cápsula ventral/estriado ventral. Conflicto de interés: El Dr. Goodman recibió honorarios por una ponencia en septiembre de 2009 de Medtronic, Inc. fabricante del dispositivo de estimulación cerebral profunda utilizado en este estudio. El Dr. Greenberg ha recibido financiación para investigación, honorarios y honorarios como consultor de Medtronic, Inc. Los doctores Okun y Foote han sido consultores, han recibido becas de investigación y han percibido honorarios de Medtronic, Inc. El Dr. Okun ha sido consultor para la National	Diseño: estudio aleatorizado y escalonado (estimulación a 30 o 60 días tras cirugía de forma ciega) Criterios de inclusión: adultos que cumplieran los criterios del DSM-IV para TOC con una puntuación mínima de 28 en Y-BOCS. Debían tener una historia de al menos 5 años de síntomas de TOC refractarios al tratamiento desde los 18 años, y el trastorno debía haber causado un sufrimiento sustancial, así como una reducción del funcionamiento del sujeto. Criterios de exclusión: No explicitados. Método de aleatorización: A los 30 días del postoperatorio, los sujetos fueron asignados aleatoriamente a estimulación ECP real o estimulación simulada. A la mitad de los pacientes se les activó	Pérdidas en la aleatorización: no se describen. Tamaño muestral: n=6 Edad (años): 36,2 años (rango 27-52) Sexo: 2 hombres, 4 mujeres Otras características de la muestra: duración media de la enfermedad: 24 años Pérdidas durante el seguimiento: no se describen.	SEGURIDAD Relacionados con la implantación quirúrgica: molestias en la zona quirúrgica, dolor en la incisión, cefalea, náuseas, hormigueo o entumecimiento del cuero cabelludo y dolor de garganta relacionado con la intubación (no se recoge la frecuencia de cada evento). Relacionados con la estimulación: -hipomanía (4 casos), -elevación del estado de ánimo en todos los pacientes (se resolvió ajustando el dispositivo), -dificultad de conciliación del sueño en algunos casos (se resolvió ajustando el dispositivo o con fármacos hipnótico-sedantes), -insomnio (1 caso) y, -exacerbación del TOC (1 caso) Relacionados con el fallo o la interrupción del dispositivo: agotamiento de la batería del neuroestimulador implantable o desconexiones inadvertidas del dispositivo (no se recoge la frecuencia de cada evento). EFFECTIVIDAD Y-BOCS Reducción significativa en las puntuaciones de Y-BOCS con el tiempo [F (12,55) = 2,02, p = 0,0392; con una disminución de 15,67 ± 11,60 tras 12 meses de activación]; mientras que el efecto de grupo no era significativo [F (1,4) = 0,02, p = 0,9040] con reducciones de Y-BOCS de 5,33 ± 11,67 para el grupo temprano y -,67 ± 2,52 para el grupo tardío en el mes 2. Cuatro (67 %) de los seis pacientes cumplieron los criterios de respondedor (Y-BOCS ≥ 35 % de cambio	CONCLUSIONES DE LOS AUTORES Este estudio piloto sugiere que la ECP de la región de la cápsula ventral/estriado ventral es un tratamiento prometedor de último recurso para casos cuidadosamente seleccionados de TOC grave e intratable. La investigación futura deberá prestar atención a la selección de los sujetos, la localización del electrodo, la programación de la ECP y los mecanismos que subyacen a los beneficios terapéuticos. LIMITACIONES FORTALEZAS OTROS COMENTARIOS

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional
Parkinson Foundation y Ask the Doctor. El Dr. Okun ha recibido honorarios en el pasado por un curso sobre trastornos del movimiento patrocinado por TEVA Pharmaceutical Industries y ha recibido regalías de la editorial Demos. El Dr. Okun también tiene intereses de regalías en COMPRESS/Neurotrax. Financiación: Este estudio fue financiado por R21MH064161 (WKG investigador principal) y en parte por la Universidad de Florida Subvención M01 RR000082 Centro Nacional de Recursos para la Investigación / Institutos Nacionales de Salud. Los dispositivos y cables fueron donados por Medtronic, Minneapolis, Minnesota.	la ECP en ese momento. A los 60 días postoperatorios, los tres sujetos previamente asignados a estimulación simulada fueron sometidos a estimulación ECP real. Los pacientes, los evaluadores y los psiquiatras del estudio se mantuvieron ciegos a las manipulaciones realizadas Intervención: Estimulación Comparador: Estimulación simulada Rango temporal de reclutamiento: Intervalos de Seguimiento:		respecto al valor basal e Y-BOCS ≤ 16) tras 12 meses de ECP. Tres de los cuatro pacientes que respondieron alcanzaron estos criterios tras 2 o 3 meses de ECP activa. El respondedor restante no mostró mejoría ni en el TOC ni en el estado de ánimo hasta que se activó un segundo contacto monopolar después del mes 8 y se aumentó el voltaje. A los 2 meses de estos cambios de configuración, las puntuaciones Y-BOCS disminuyeron de 33 a 10 (a los 10 meses) y esta mejoría se mantuvo. Funcionamiento y calidad de vida Los pacientes clasificados como respondedores tras 12 meses de ECP mostraron mejoras en el funcionamiento, como reflejan los cambios en la Escala de Gravedad de las Impresiones Clínicas Globales o la actividad laboral/escolar en la SF-36. Los cuatro pacientes que respondieron pasaron de puntuaciones de gravedad global de "grave" o "extremadamente grave" al inicio del estudio a puntuaciones de enfermedad "nada grave" o "marginal" a los 12 meses de la ECP. Lamentablemente, los dos pacientes que no respondieron siguieron siendo "graves" en esta medida. A dos de los tres pacientes que respondieron y que tomaban medicación psicotrópica al inicio del estudio se les redujo la dosis o el número de medicamentos durante la ECP. Solo la puntuación SF-36-V (vitalidad) aumentó (mejoró) significativamente [$F(9,22) = 3,50, p = 0,0079$]. Funcionamiento cognitivo Los resultados indicaron que la eficacia clínica de la ECP en esta población se logró sin morbilidad neuropsicológica significativa. A los 6 meses después de la ECP, sólo el 2,1 % (1 de 42) de las comparaciones de cambio mostraron un declive en los respondedores (un paciente declinó en el reconocimiento del HVLT),	

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional
			mientras que sólo el 7,1 % (3 de 42) de las comparaciones mostraron un declive en los no respondedores (uno mostró una reducción en el reconocimiento del HVLT, uno mostró un declive en el rendimiento del Pegboard no dominante, y uno mostró una reducción en la puntuación bruta de la amplitud de dígitos del WAIS-III). Al año, el 5,4 % (3 de 56) de las comparaciones que respondieron mostraron una disminución, mientras que el 10,7 % (3 de 28) de las comparaciones que no respondieron disminuyeron. Por el contrario, el 14,3 % (6 de 42) de las comparaciones que respondieron y el 21,4 % (9 de 42) de las comparaciones que no respondieron mostraron una mejoría a los 6 meses.	

Abreviaturas: ECA: estudio aleatorizado controlado, ECP: estimulación cerebral profunda, TOC: trastorno obsesivo-compulsivo, EUA: Estados Unidos de América, Y-BOCS: escala obsesivo compulsiva de Yale-Brown, DMS-IV-R: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales IV-R, SF-36, HVLT:

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional																
Autor/año: Luyten, 2016 (58) Tipo de estudio: ECA País: Bélgica Información adicional sobre localización: no reportada. Objetivos: examinar la relación entre los resultados psiquiátricos y la localización anatómica de los electrodos. Conflicto de interés: Los autores no declaran conflictos de interés. Financiación: Research Foundation-Flander (FWO) Project G072909N, FWO Research Grant 15046N, KU Leuven Grant PF/10/005, Agency for Innovation by Science and Technology. Los dispositivos fueron proporcionados por Medtronic que además aportó	Diseño: ensayo cruzado aleatorizado (1:1) doble ciego. Criterios de inclusión: -pacientes con TOC severa a extrema (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale≥30) -daño severo en la realización de sus actividades diarias (GAF≤45) durante al menos 5 años a pesar del empleo de tratamiento farmacológico y terapia cognitiva. Criterios de exclusión: no se reportan. Método de aleatorización: no se reporta. Se implantaron electrodos cuadripolares en la rama anterior de la cápsula interna bilateralmente. Uno de los electrodos fue situado en la materia gris en posición ventral a la cápsula interna y el resto en la cápsula. El 82 % recibieron la estimulación en el núcleo del lecho de la estria terminal, el 41 % en y/o en la cápsula interna o en la rama anterior el 35 %.	Pérdidas en la aleatorización: no se reporta. Tamaño muestral: 24 pacientes. Edad (años): 39 años Sexo: 12 hombres y 12 mujeres. Otras características de la muestra <table><tr><td>Escala Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) (puntuación, mediana, rango)</td><td>35 (30-40)</td></tr><tr><td>Escala Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)(puntuación, mediana, rango)</td><td>23 (9- 46)</td></tr><tr><td>Escala Hamilton Depresion Rating Scale (HAM-D)(puntuación, mediana, rango)</td><td>24 (6-43)</td></tr><tr><td>Escala global assessment of functioning (GAF)(puntuación, mediana, rango)</td><td>35 (25-45)</td></tr></table> Pérdidas durante el seguimiento: 17 pacientes completaron el ensayo cruzado y 18 fueron seguidos ≥4 años Finalmente se perdieron 6 pacientes: -2 pacientes dejaron de recibir la estimulación antes de los 4 años de seguimiento. -3 pacientes se les fue retirado los electrodos tras la capsulotomía. -1 paciente recibió un electrodo adicional en el núcleo subtalámico.	Escala Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) (puntuación, mediana, rango)	35 (30-40)	Escala Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)(puntuación, mediana, rango)	23 (9- 46)	Escala Hamilton Depresion Rating Scale (HAM-D)(puntuación, mediana, rango)	24 (6-43)	Escala global assessment of functioning (GAF)(puntuación, mediana, rango)	35 (25-45)	SEGURIDAD Los eventos adversos se reportaron en el total de la muestra. Se reportaron <u>25 eventos adversos graves</u>: -hemorragia intracraneal: 2 -intento de suicidio: 3 -fractura (tobillo, pie, brazo, pierna, mano y costilla): 6 -politraumatismo (accidente de tráfico o salto de altura): 2 -convulsión epiléptica tónica-clónica: 2 -ausencias o convulsión epiléptica parcial: 3 -EPOC: 2 -obesidad mórbida (con bypass gástrico): 1 -pielonefritis y pielonefrosis: 1 -AIT: 1 -carcinoma de próstata (braquiterapia): 1 Además, se reportaron <u>eventos adversos relacionados con el dispositivo (todos los casos requirieron cirugía)</u>: -rotura del electrodo:2 -fallo en la extensión: 2 -incorrecto funcionamiento del estimulador: 1 -irritación y atrofia de la piel: 1 -electrodos se apagan: 3 EFFECTIVIDAD <table><tr><th>Variables</th><th>Intervención</th><th>Comparador</th><th>DM (%)</th></tr><tr><td>Y-BOCS (puntuación, mediana, rango)¹</td><td>20 (2-36)</td><td>32 (4- 36)</td><td>37 (14-89)</td></tr></table> ¹Resultados procedentes de 17 pacientes	Variables	Intervención	Comparador	DM (%)	Y-BOCS (puntuación, mediana, rango) ¹	20 (2-36)	32 (4- 36)	37 (14-89)	CONCLUSIONES DE LOS AUTORES El estudio demuestra que la estimulación cerebral profunda en ALIC/BST mejora de forma sostenida los síntomas de TOC resistente y otros dominios clínicos. Los hallazgos apuntan a que el BST podría ser un objetivo más eficaz, respaldado por evidencia preclínica y de neuroimagen. En conjunto, los resultados apoyan el potencial de la DBS como opción de última línea, aunque aún experimental y pendiente de ensayos más rigurosos. LIMITACIONES Posible unblinding parcial en la fase doble ciego, debido a efectos secundarios perceptibles que podrían haber permitido inferir el estado de estimulación. FORTALEZAS
Escala Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) (puntuación, mediana, rango)	35 (30-40)																			
Escala Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)(puntuación, mediana, rango)	23 (9- 46)																			
Escala Hamilton Depresion Rating Scale (HAM-D)(puntuación, mediana, rango)	24 (6-43)																			
Escala global assessment of functioning (GAF)(puntuación, mediana, rango)	35 (25-45)																			
Variables	Intervención	Comparador	DM (%)																	
Y-BOCS (puntuación, mediana, rango) ¹	20 (2-36)	32 (4- 36)	37 (14-89)																	

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional
financiación para la investigación, formación y viajes a dos de los autores.	Los parámetros de estimulación fueron fijados de manera individualizada para cada paciente con el objetivo de reducir los síntomas obsesivos-compulsivos. La frecuencia de estimulación fue de 130 (85-130) Hz, con un ancho de pulso de 240 (90-450) μs y un voltaje medio de 6,5 (3-10,5) V. Intervención: estimulación activa. Comparador: estimulación simulada. Rango temporal de reclutamiento: 1998 a 2010. Intervalos de Seguimiento: 3 meses tras el periodo de estimulación activa o simulada Los pacientes estuvieron en el ECA una mediana de 9 meses (1-31) (no se reportaba información sobre 7 pacientes). Se seguimiento a largo plazo se situó en una mediana de 72 meses (15-171)	-1 paciente no estaba recibiendo estimulación en el momento de escribir el estudio.	18 pacientes fueron seguidos durante al menos 4 años, reportando una puntuación mediana en la escala Y-BOCS de 11 (6-25). La mejoría del valor a 4 años vs preoperatorio fue del 66 (35-89) %. La puntuación Y-BOCS a largo plazo (72 meses) fue de 18 (2-36). De modo que la mejoría de la puntuación en la escala Y-BOCS a largo plazo vs preoperatorio fue del 45 (5-95) %.	Diseño con fase doble ciego y crossover. Seguimiento prolongado OTROS COMENTARIOS

Abreviaturas: ECA, ensayo clínico aleatorizado; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo; DM, diferencia de mediana; Hz: hercios, V: voltios, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Y-BOCS: escala obsesivo compulsiva de Yale-Brown, GAF: Global Assessment of Functioning

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional																																
Autor/año: Mallet, 2008 (59) Tipo de estudio: ECA País: Francia Información adicional sobre localización: centros académicos Objetivos: comparar la estimulación en el núcleo subtalámico con la estimulación simulada Conflicto de interés: 6 de los autores del estudio reportaron haber recibido honorarios de Medtronic Financiación: el estudio recibió fondos del Programme Hospitalier de la Recherche Clinique Assistance Publique-Hospitaux de Paris y de la Agence Nationale de la Recherche Program for Young Researchers (R05121DS)	Diseño: ensayo cruzado aleatorizado (1:1) doble ciego Criterios de inclusión: -pacientes con TOC refractario de acuerdo al criterio Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders -18 a 60 años -duración de la enfermedad>5 años -falta de respuesta a terapia farmacológica (>12 semanas de la máxima dosis tolerada) al menos 3 inhibidores de la recaptación de la serotonina, uno de los cuales es clomipramina, añadiendo durante 1 mes risperidona o pimozida y uno de los siguientes fármacos: litio, clonazepam, bupiriona o pindolol -falta de respuesta a terapia cognitiva-conductual durante un año o tras 20 sesiones con 2 terapeutas.	Pérdidas en la aleatorización: dos pacientes fueron retirados del estudio: 1 paciente no firmó el consentimiento informado y otro tuvo que ser retirado el estimulador y los dos electrodos por una infección Tamaño muestral: 16 pacientes Edad (rango)(años): 29-56 años Sexo <table><tr><th></th><th>n (mujeres)</th><th>% mujeres</th></tr><tr><td>Total</td><td>7</td><td>43,75</td></tr></table> Otras características de la muestra <table><tr><td>Duración TOC (rango, años)</td><td>18 (6-47)</td></tr><tr><td>Puntuación Y-BOC (rango, puntos)</td><td>12-20</td></tr><tr><td>Puntuación GAF (rango, puntos)</td><td>21-37</td></tr><tr><td>Puntuación CGI (rango, puntos)</td><td>5-7</td></tr><tr><td>Puntuación MADRS (rango, puntos)</td><td>4-25</td></tr><tr><td>Puntuación BAS (rango, puntos)</td><td>2-26</td></tr><tr><td>Trastorno depresivo mayor (N, % pacientes)</td><td>3 previo (18,75) 1 reciente (6,25) 1 ambos (6,25)</td></tr></table>		n (mujeres)	% mujeres	Total	7	43,75	Duración TOC (rango, años)	18 (6-47)	Puntuación Y-BOC (rango, puntos)	12-20	Puntuación GAF (rango, puntos)	21-37	Puntuación CGI (rango, puntos)	5-7	Puntuación MADRS (rango, puntos)	4-25	Puntuación BAS (rango, puntos)	2-26	Trastorno depresivo mayor (N, % pacientes)	3 previo (18,75) 1 reciente (6,25) 1 ambos (6,25)	SEGURIDAD Antes de la cirugía se produjo un caso de ansiedad, pero este episodio fue transitorio. Tras la cirugía y previo a la aleatorización del tratamiento (mes 0 a mes 3), se produjeron 4 eventos adversos graves, tres permanentes (1 caso de hemorragia cerebral y dos casos de infección que precisan de retirada del generador) y 1 transitorio (torpeza y diplopía con edema perielectrodo). Además, en este periodo se produjeron 10 eventos adversos no graves (un caso de cada evento: infección urinaria, enuresis nocturna, dolor de cabeza, dolor asociado con el neuroestimulador, bronquitis, ansiedad, obsesiones, síndrome lumbociático, disnea y síntomas hipomaniacos mientras las regiones de estimulación se están determinando). En la siguiente tabla se muestran los resultados del periodo comprendido entre el mes 3 y el mes 10 <table><tr><th>Variables</th><th>Intervención</th><th>Comparador</th><th>Valor p</th></tr><tr><td>Eventos adversos graves (n)¹</td><td>7</td><td>3</td><td>No reporta do</td></tr><tr><td>Eventos adversos no graves (n)</td><td>10</td><td>3</td><td>No reporta do</td></tr></table> ¹Todos los eventos fueron transitorios. Los eventos reportados en el grupo intervención fueron: 3 casos de episodio hipomaniaco, 2 casos de ansiedad, 1 caso de disquinesias inhabilitantes con impulsividad y 1 caso de asimetría facial, disartria, disfagia y dificultades para caminar. Los eventos reportados en el grupo control fueron: 1 caso de ansiedad y 2 casos de síntomas depresivos e ideas suicidas.	Variables	Intervención	Comparador	Valor p	Eventos adversos graves (n)¹	7	3	No reporta do	Eventos adversos no graves (n)	10	3	No reporta do	CONCLUSIONES DE LOS AUTORES El estudio muestra que la estimulación del núcleo subtalámico reduce los síntomas del TOC grave y resistente y mejora el funcionamiento global en un ensayo cruzado de 3 meses. Aunque eficaz y reversible, el tratamiento se asocia a eventos adversos serios. Estos resultados, junto con el pequeño tamaño muestral y el corto seguimiento, subrayan la necesidad de estudios más amplios y prolongados. LIMITACIONES -eventos adversos graves -pequeño tamaño muestral, -corta duración del estudio -restricciones en los ajustes de estimulación limitaron la evaluación de efectos a largo plazo
	n (mujeres)	% mujeres																																		
Total	7	43,75																																		
Duración TOC (rango, años)	18 (6-47)																																			
Puntuación Y-BOC (rango, puntos)	12-20																																			
Puntuación GAF (rango, puntos)	21-37																																			
Puntuación CGI (rango, puntos)	5-7																																			
Puntuación MADRS (rango, puntos)	4-25																																			
Puntuación BAS (rango, puntos)	2-26																																			
Trastorno depresivo mayor (N, % pacientes)	3 previo (18,75) 1 reciente (6,25) 1 ambos (6,25)																																			
Variables	Intervención	Comparador	Valor p																																	
Eventos adversos graves (n)¹	7	3	No reporta do																																	
Eventos adversos no graves (n)	10	3	No reporta do																																	

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional																																				
Medtronic proporcionó los estimuladores para el estudio y fondos para reuniones de los investigadores	-estado cognitivo normal con una puntuación >130 en la escala Mattis Dementia Rating Scale -hallazgos normales en RM del cerebro -puntuación en la escala Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS)>25 o una subescala>15 -una puntuación en la escala Global Asseessment Functioning (GAF)<40 -una puntuación en la escala de severidad Clinical Global Impression (CGI)>4 -no contraindicaciones a cirugía o anestesia Criterios de exclusión: -diagnóstico de esquizofrenias, desorden bipolar -abuso de sustancias (excepto dependencia a nicotina) evaluada mediante la escala Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI 5.0.0)-	Pérdidas durante el seguimiento: no se reportan	²Todos los eventos fueron transitorios, excepto uno permanente en el grupo de intervención. Los eventos adversos en el grupo intervención fueron: 1 caso de diquinesia, 2 casos de episodios hipomaniacos con irritabilidad e impulsividad, 1 caso de síntomas maniacos con euforia, 1 caso de síntomas depresivos, 1 caso de depresión, 1 caso de obsesiones, 1 caso de vértigo periférico, 1 caso de tendinitis en el tendón de Aquiles y 1 caso de diagnóstico de diabetes (evento permanente). En el grupo comparador los eventos fueron: 1 caso de obsesiones, 1 caso de síndrome similar a influenza y 1 caso de hemorroidectomía. EFFECTIVIDAD <table><tr><th>Variables</th><th>Intervención</th><th>Comparador</th><th>DM (IC 95 %)</th></tr><tr><td colspan="4">Escala Y-BOCS (mediana, rango)¹</td></tr><tr><td>Grupo On-Off</td><td>19 (0 a 28)</td><td>30 (18 a 36)</td><td>-13 (-23 a -3)</td></tr><tr><td>Grupo Off-On</td><td>26 (13 a 36)</td><td>24 (9 a 30)</td><td>-4 (-12 a 5)</td></tr><tr><td colspan="4">Escala GAF (mediana, rango)²</td></tr><tr><td>Grupo On-Off</td><td>52 (45 a 90)</td><td>41 (31 a 50)</td><td>16 (3 a 30)</td></tr><tr><td>Grupo Off-On</td><td>42 (25 a 55)</td><td>52 (35 a 80)</td><td>12 (-0.6 a 25)</td></tr><tr><td colspan="4">Escala CGI (mediana, rango)³</td></tr><tr><td>Grupo On-Off</td><td>4 (1 a 5)</td><td>6 (5 a 7)</td><td>-3 (-4 a -0.8)</td></tr></table>	Variables	Intervención	Comparador	DM (IC 95 %)	Escala Y-BOCS (mediana, rango)¹				Grupo On-Off	19 (0 a 28)	30 (18 a 36)	-13 (-23 a -3)	Grupo Off-On	26 (13 a 36)	24 (9 a 30)	-4 (-12 a 5)	Escala GAF (mediana, rango)²				Grupo On-Off	52 (45 a 90)	41 (31 a 50)	16 (3 a 30)	Grupo Off-On	42 (25 a 55)	52 (35 a 80)	12 (-0.6 a 25)	Escala CGI (mediana, rango)³				Grupo On-Off	4 (1 a 5)	6 (5 a 7)	-3 (-4 a -0.8)	FORTALEZAS Diseño doble ciego y cruzado, OTROS COMENTARIOS
Variables	Intervención	Comparador	DM (IC 95 %)																																					
Escala Y-BOCS (mediana, rango)¹																																								
Grupo On-Off	19 (0 a 28)	30 (18 a 36)	-13 (-23 a -3)																																					
Grupo Off-On	26 (13 a 36)	24 (9 a 30)	-4 (-12 a 5)																																					
Escala GAF (mediana, rango)²																																								
Grupo On-Off	52 (45 a 90)	41 (31 a 50)	16 (3 a 30)																																					
Grupo Off-On	42 (25 a 55)	52 (35 a 80)	12 (-0.6 a 25)																																					
Escala CGI (mediana, rango)³																																								
Grupo On-Off	4 (1 a 5)	6 (5 a 7)	-3 (-4 a -0.8)																																					

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados				Información adicional																																																																	
	- trastorno de la personalidad de clúster A o B según el criterio DSM-IV y el criterio Structured Clinical Interview II -trastorno depresivo mayor severo reciente evaluado mediante DSM-IV y definido mediante la escala Montgomery and Asberg Depression Scale (MADRS) con puntuación>20 (episodio de depresión con MADRS<20 o MADRS≥20 sin criterio de episodio de depresión no fue criterio de exclusión) -riesgo de suicidio (MADRS>2 en el ítem 10) Método de aleatorización: aleatorización por bloques en un proceso centralizado En ambos grupos de comparación se implantaron los electrodos (modelo 3389 DBS Medtronic) y el generador de pulso (Soletra o Kinetra, Medtronic). La diana terapéutica se situó a 2 mm anterior y 1 mm medial del perímetro de los territorios límbico y asociativo del núcleo		<table><tr><td>Grupo Off-On</td><td>5 (3 a 7)</td><td>5 (2 a 6)</td><td>-0.3 (-2 a 1)</td></tr><tr><td colspan="4">Escala SDS (mediana, rango)⁴</td></tr><tr><td colspan="4"><i>Trabajo</i></td></tr><tr><td>Grupo On-Off</td><td>4 (0 a 10)</td><td>9 (1 a 10)</td><td>-4 (-7 a -0.5)</td></tr><tr><td>Grupo Off-On</td><td>8 (3 a 10)</td><td>8 (2 a 10)</td><td>-0.6 (-3 a 2)</td></tr><tr><td colspan="4">Vida social y actividades del hogar</td></tr><tr><td>Grupo On-Off</td><td>4 (0 a 10)</td><td>8 (6 a 10)</td><td>-3 (-6 a 0.5)</td></tr><tr><td>Grupo Off-On</td><td>8 (0 a 10)</td><td>8 (1 a 9)</td><td>0.1 (-3 a 3)</td></tr><tr><td colspan="4">Vida familiar y responsabilidades del hogar</td></tr><tr><td>Grupo On-Off</td><td>7 (1 a 8)</td><td>8 (6 a 10)</td><td>-2 (-5 a 0.6)</td></tr><tr><td>Grupo Off-On</td><td>7 (0 a 9)</td><td>5 (1 a 10)</td><td>-0.4 (-4 a 3)</td></tr><tr><td colspan="4">Escala MADRS (mediana, rango)⁵</td></tr><tr><td>Grupo On-Off</td><td>8 (0 a 15)</td><td>16 (4 a 27)</td><td>-9 (-19 a 1)</td></tr><tr><td>Grupo Off-On</td><td>8 (4 a 24)</td><td>12 (3 a 24)</td><td>2 (-8 a 11)</td></tr><tr><td colspan="4">Escala BAS (mediana, rango)⁶</td></tr><tr><td>Grupo On-Off</td><td>9 (2 a 15)</td><td>12 (1 a 24)</td><td>-3 (-11 a 4)</td></tr><tr><td>Grupo Off-On</td><td>6 (1 a 27)</td><td>10 (0 a 22)</td><td>0.6 (-8 a 7)</td></tr></table>	Grupo Off-On	5 (3 a 7)	5 (2 a 6)	-0.3 (-2 a 1)	Escala SDS (mediana, rango)⁴				<i>Trabajo</i>				Grupo On-Off	4 (0 a 10)	9 (1 a 10)	-4 (-7 a -0.5)	Grupo Off-On	8 (3 a 10)	8 (2 a 10)	-0.6 (-3 a 2)	Vida social y actividades del hogar				Grupo On-Off	4 (0 a 10)	8 (6 a 10)	-3 (-6 a 0.5)	Grupo Off-On	8 (0 a 10)	8 (1 a 9)	0.1 (-3 a 3)	Vida familiar y responsabilidades del hogar				Grupo On-Off	7 (1 a 8)	8 (6 a 10)	-2 (-5 a 0.6)	Grupo Off-On	7 (0 a 9)	5 (1 a 10)	-0.4 (-4 a 3)	Escala MADRS (mediana, rango)⁵				Grupo On-Off	8 (0 a 15)	16 (4 a 27)	-9 (-19 a 1)	Grupo Off-On	8 (4 a 24)	12 (3 a 24)	2 (-8 a 11)	Escala BAS (mediana, rango)⁶				Grupo On-Off	9 (2 a 15)	12 (1 a 24)	-3 (-11 a 4)	Grupo Off-On	6 (1 a 27)	10 (0 a 22)	0.6 (-8 a 7)	
Grupo Off-On	5 (3 a 7)	5 (2 a 6)	-0.3 (-2 a 1)																																																																					
Escala SDS (mediana, rango)⁴																																																																								
<i>Trabajo</i>																																																																								
Grupo On-Off	4 (0 a 10)	9 (1 a 10)	-4 (-7 a -0.5)																																																																					
Grupo Off-On	8 (3 a 10)	8 (2 a 10)	-0.6 (-3 a 2)																																																																					
Vida social y actividades del hogar																																																																								
Grupo On-Off	4 (0 a 10)	8 (6 a 10)	-3 (-6 a 0.5)																																																																					
Grupo Off-On	8 (0 a 10)	8 (1 a 9)	0.1 (-3 a 3)																																																																					
Vida familiar y responsabilidades del hogar																																																																								
Grupo On-Off	7 (1 a 8)	8 (6 a 10)	-2 (-5 a 0.6)																																																																					
Grupo Off-On	7 (0 a 9)	5 (1 a 10)	-0.4 (-4 a 3)																																																																					
Escala MADRS (mediana, rango)⁵																																																																								
Grupo On-Off	8 (0 a 15)	16 (4 a 27)	-9 (-19 a 1)																																																																					
Grupo Off-On	8 (4 a 24)	12 (3 a 24)	2 (-8 a 11)																																																																					
Escala BAS (mediana, rango)⁶																																																																								
Grupo On-Off	9 (2 a 15)	12 (1 a 24)	-3 (-11 a 4)																																																																					
Grupo Off-On	6 (1 a 27)	10 (0 a 22)	0.6 (-8 a 7)																																																																					

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados				Información adicional																																																																																				
	subtalámico. Se aplicó una frecuencia de estimulación de 130 Hz y una duración del pulso de 60 μs. El voltaje se ajustó a cada paciente. Intervención: estimulación activa Comparador: estimulación simulada Rango temporal de reclutamiento: enero 2005 a abril 2006 Intervalos de Seguimiento: 3 meses tras el periodo de estimulación activa o simulada con 1 meses de periodo de lavado entre ambos		<table><tr><td colspan="4">Hopkins Verbal Learning Test (n° palabras)⁷</td></tr><tr><td>Grupo On-Off</td><td>23 (15 a 29)</td><td>26 (15 a 32)</td><td colspan="2">-2 (-4 a 0.6)</td></tr><tr><td>Grupo Off-On</td><td>28 (18 a 30)</td><td>28 (18 a 33)</td><td colspan="2">2 (-1 a 5)</td></tr><tr><td colspan="4">Trail Making Test-Test A (segundos)⁸</td></tr><tr><td>Grupo On-Off</td><td>40 (26 a 66)</td><td>32 (22 a 64)</td><td colspan="2">7 (1 a 13)</td></tr><tr><td>Grupo Off-On</td><td>32 (20 a 76)</td><td>26 (21 a 50)</td><td colspan="2">-6 (-17 a 5)</td></tr><tr><td colspan="4">Trail Making Test-Test B-A (segundos)(Test B-Test A)⁹</td></tr><tr><td>Grupo On-Off</td><td>81 (38 a 202)</td><td>58 (27 a 174)</td><td colspan="2">7 (-32 a 46)</td></tr><tr><td>Grupo Off-On</td><td>38 (17 a 77)</td><td>45 (19 a 96)</td><td colspan="2">3 (-16 a 22)</td></tr><tr><td colspan="4">Stroop interference index (puntuación)¹⁰</td></tr><tr><td>Grupo On-Off</td><td>4 (-2 a 16)</td><td>6 (-10 a 19)</td><td colspan="2">0.1 (-6 a 7)</td></tr><tr><td>Grupo Off-On</td><td>2 (-22 a 12)</td><td>1 (-5 a 9)</td><td colspan="2">2 (-6 a 9)</td></tr><tr><td colspan="4">Digit ordering (n° respuestas correctas)¹¹</td></tr><tr><td>Grupo On-Off</td><td>85 (46 a 97)</td><td>85 (34 a 96)</td><td colspan="2">1 (-5 a 7)</td></tr><tr><td>Grupo Off-On</td><td>86 (29 a 92)</td><td>84 (47 a 96)</td><td colspan="2">3 (-3 a 9)</td></tr><tr><td colspan="4">Digit symbol coding (n° respuestas correctas)¹²</td></tr><tr><td>Grupo On-Off</td><td>34 (20 a 57)</td><td>40 (18 a 60)</td><td colspan="2">-3 (-8 a 2)</td></tr><tr><td>Grupo Off-On</td><td>40 (26 a 55)</td><td>43 (27 a 60)</td><td colspan="2">3 (-3 a 9)</td></tr></table>				Hopkins Verbal Learning Test (n° palabras) ⁷				Grupo On-Off	23 (15 a 29)	26 (15 a 32)	-2 (-4 a 0.6)		Grupo Off-On	28 (18 a 30)	28 (18 a 33)	2 (-1 a 5)		Trail Making Test-Test A (segundos) ⁸				Grupo On-Off	40 (26 a 66)	32 (22 a 64)	7 (1 a 13)		Grupo Off-On	32 (20 a 76)	26 (21 a 50)	-6 (-17 a 5)		Trail Making Test-Test B-A (segundos)(Test B-Test A) ⁹				Grupo On-Off	81 (38 a 202)	58 (27 a 174)	7 (-32 a 46)		Grupo Off-On	38 (17 a 77)	45 (19 a 96)	3 (-16 a 22)		Stroop interference index (puntuación) ¹⁰				Grupo On-Off	4 (-2 a 16)	6 (-10 a 19)	0.1 (-6 a 7)		Grupo Off-On	2 (-22 a 12)	1 (-5 a 9)	2 (-6 a 9)		Digit ordering (n° respuestas correctas) ¹¹				Grupo On-Off	85 (46 a 97)	85 (34 a 96)	1 (-5 a 7)		Grupo Off-On	86 (29 a 92)	84 (47 a 96)	3 (-3 a 9)		Digit symbol coding (n° respuestas correctas) ¹²				Grupo On-Off	34 (20 a 57)	40 (18 a 60)	-3 (-8 a 2)		Grupo Off-On	40 (26 a 55)	43 (27 a 60)	3 (-3 a 9)		
Hopkins Verbal Learning Test (n° palabras) ⁷																																																																																											
Grupo On-Off	23 (15 a 29)	26 (15 a 32)	-2 (-4 a 0.6)																																																																																								
Grupo Off-On	28 (18 a 30)	28 (18 a 33)	2 (-1 a 5)																																																																																								
Trail Making Test-Test A (segundos) ⁸																																																																																											
Grupo On-Off	40 (26 a 66)	32 (22 a 64)	7 (1 a 13)																																																																																								
Grupo Off-On	32 (20 a 76)	26 (21 a 50)	-6 (-17 a 5)																																																																																								
Trail Making Test-Test B-A (segundos)(Test B-Test A) ⁹																																																																																											
Grupo On-Off	81 (38 a 202)	58 (27 a 174)	7 (-32 a 46)																																																																																								
Grupo Off-On	38 (17 a 77)	45 (19 a 96)	3 (-16 a 22)																																																																																								
Stroop interference index (puntuación) ¹⁰																																																																																											
Grupo On-Off	4 (-2 a 16)	6 (-10 a 19)	0.1 (-6 a 7)																																																																																								
Grupo Off-On	2 (-22 a 12)	1 (-5 a 9)	2 (-6 a 9)																																																																																								
Digit ordering (n° respuestas correctas) ¹¹																																																																																											
Grupo On-Off	85 (46 a 97)	85 (34 a 96)	1 (-5 a 7)																																																																																								
Grupo Off-On	86 (29 a 92)	84 (47 a 96)	3 (-3 a 9)																																																																																								
Digit symbol coding (n° respuestas correctas) ¹²																																																																																											
Grupo On-Off	34 (20 a 57)	40 (18 a 60)	-3 (-8 a 2)																																																																																								
Grupo Off-On	40 (26 a 55)	43 (27 a 60)	3 (-3 a 9)																																																																																								

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados				Información adicional														
			<table><tr><td colspan="4">Lexical fluency (nº palabras)¹³</td></tr><tr><td>Grupo On-Off</td><td>52 (37 a 80)</td><td>50 (36 a 89)</td><td colspan="2">1 (-5 a 8)</td></tr><tr><td>Grupo Off-On</td><td>58 (37 a 84)</td><td>60 (33 a 79)</td><td colspan="2">0.4 (-7 a 8)</td></tr></table>				Lexical fluency (nº palabras) ¹³				Grupo On-Off	52 (37 a 80)	50 (36 a 89)	1 (-5 a 8)		Grupo Off-On	58 (37 a 84)	60 (33 a 79)	0.4 (-7 a 8)		
Lexical fluency (nº palabras) ¹³																					
Grupo On-Off	52 (37 a 80)	50 (36 a 89)	1 (-5 a 8)																		
Grupo Off-On	58 (37 a 84)	60 (33 a 79)	0.4 (-7 a 8)																		
			También se estimó la comparación de DM de ambos grupos on-off vs off-on: ¹ p=0.01, ² p=0.005, ³ p=0.008, ⁴ p=no significativo, ⁵ p=0.58, ⁶ p=1, ⁷ p=1, ⁸ p=1, ⁹ p=1, ¹⁰ p=1, ¹¹ p=1, ¹² p=1, ¹³ p=1.																		

Abreviaturas: ECA: estudio aleatorizado controlado, ECP: estimulación cerebral profunda, TOC: trastorno obsesivo-compulsivo, Y-BOCS: escala obsesivo compulsiva de Yale-Brown, GAF: Global Assessment of Functioning, Hz: hercios, μ s: microsegundo, mm: milímetros, CGI: Clinical Global Impression, MADRS: escala Montgomery and Asberg Depression Scale, BA: S, p: probabilidad, RM: resonancia magnética

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional																				
Autor/año: Mosley, 2021 (60) Tipo de estudio: ECA País: Australia Información adicional sobre localización: Objetivos: El estudio investiga los efectos de la ECP con la estimulación en el núcleo del lecho de la estria terminal (BNST)/ núcleo Accumbens (NAcc) e una muestra de pacientes australianos con TOC grave resistente al tratamiento Conflicto de interés: Mosley PE. recibió una subvención de Medtronic para la investigación del Parkinson. También honorarios de Boston Scientific por una ponencia en congreso. Resto de autores no informan de ningún otro conflicto de intereses. Financiación: No se declara si hubo o no financiación del estudio	Diseño: Aleatorizado, doble ciego y controlado Criterios de inclusión: • Pacientes con TOC • Resistencia al tratamiento ≥ 5 años: • Diagnóstico TOC según (DSM-V) • Gravedad: puntuación en la Escala Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) ≥ 24 • Refractariedad, respuesta insuficiente de al menos: 1) 2 fármacos inhibidores selectivos de receptación de serotonina, en dosis máxima 12 semanas. 2) Clomipramida en dosis máxima en 12 semanas. 3) antipsicótico 8 semanas + un fármaco de los antes mencionados y 4) TCC Criterios de exclusión: • Embarazadas • Abuso de sustancias • Comorbilidad neurológica importante o traumatismo craneoencefálico grave	Pérdidas en la aleatorización: No perdidas Tamaño muestral: <table><tr><td></td><td>n</td><td>%</td></tr><tr><td>Total</td><td>9</td><td></td></tr><tr><td>Intervención (activa)</td><td>5</td><td>56 %</td></tr><tr><td>Comparador (inactivo)</td><td>4</td><td>44 %</td></tr></table> Edad inicio enfermedad (años): 15-32 Edad NeuroCX (años): 47,9±10,7 (18-70 años) Sexo: 4 ♀ Otras características de la muestra <table><tr><td>Variables</td><td>Valores</td></tr><tr><td></td><td>Rango, (Media ± DE)</td></tr><tr><td>Duración TOC (rango, años)</td><td></td></tr><tr><td>Criterios de gravedad (escala Yale-Brown ≥ 28)</td><td>(32,7 ± 2,6)</td></tr></table> Pérdidas durante el seguimiento Un paciente del grupo de comparación se retiró 12 meses después de la intervención por una infección por IPG y se le retiró el dispositivo de ECP		n	%	Total	9		Intervención (activa)	5	56 %	Comparador (inactivo)	4	44 %	Variables	Valores		Rango, (Media ± DE)	Duración TOC (rango, años)		Criterios de gravedad (escala Yale-Brown ≥ 28)	(32,7 ± 2,6)	SEGURIDAD <u>Efectos adversos graves</u> 5 pac = ninguno 4 pac: = 9 eventos graves <i>Relacionados con la implantación del dispositivo (2 eventos)</i> • 1 pac: migración de un electrodo 3 mm durante la implantación que requiere extracción y reimplantación. • 1 pac: Infección de IPG que requiere extracción del dispositivo <i>No relacionados con la implantación (7 eventos)</i> • 1 pac: requirió dos ingresos psiquiátricos para controlar la recurrencia de síntomas depresivos • 1 pac: requirió cinco admisiones psiquiátricas para controlar la persistencia de síntomas obsesivos y depresivos. <u>Efectos adversos psiquiátricos</u> Todos transitorios excepto la reducción de la lívido • 1 pac: sonambulismo • 1 pac: Pústula en el sitio del IPG. Ajuste del cable detrás de la oreja. libido reducida y agitación leve con amplitudes de estimulación más altas Todos los participantes (excepto el pac retirado) requirieron el reemplazo del IPG debido al agotamiento de la batería durante el estudio.	CONCLUSIONES Este estudio respalda la eficacia y tolerabilidad de la ECP en la región del BNST para personas con TOC refractario al tratamiento e identifica una huella digital de conectividad asociada con el beneficio clínico. La ECP en la región BNST es superior al placebo. Se obtuvo un perfil de conectividad estructural asociado con la respuesta clínica, que comprendía regiones subcorticales implicadas en el condicionamiento del miedo y el procesamiento emocional, así como regiones corticales implicadas en análisis morfolométricos previos de personas con TOC. LIMITACIONES Pequeño número de pacientes. FORTALEZAS Mismos autores consideran la ECP como tecnología emergente, todavía en desarrollo y de uso exclusivo en pacientes con enfermedad grave e intratable de por vida
	n	%																						
Total	9																							
Intervención (activa)	5	56 %																						
Comparador (inactivo)	4	44 %																						
Variables	Valores																							
	Rango, (Media ± DE)																							
Duración TOC (rango, años)																								
Criterios de gravedad (escala Yale-Brown ≥ 28)	(32,7 ± 2,6)																							

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional												
	- neuroCX ablativa previa - implante cardíaco actual: marcapasos, desfibrilador u otro neuroestimulador. - Trastorno grave de personalidad - Tendencia suicida 12 meses antes - Trastornos psicótico o bipolar crónico Método de aleatorización: Aleatorización 1:1 por estadístico externo mediante herramienta en línea Intervención: <u>1 fase recuperación:</u> implantación y recuperación durante 1 mes <u>2 fase ciega:</u> estimulación vs no estimulación. Periodo doble ciego. Durante 3 meses <u>3 fase abierta:</u> estimulación activa de todos los pacientes. fase abierta más 10 sesiones de TCC.		EFFECTIVIDAD Distribución normal: Fase ciega: w=0,93, p=0,44 Fase abierta: w=0,97, p=0,91 <table><tr><th>Variables</th><th>Encendido vs simulada</th></tr><tr><td>Y-BOCS (reducción ≥ 35 %)</td><td>diferencia estadísticamente significativa. t=-2,9, p =0,025, DM 4,9 puntos, IC95 % (0,8-8,9), rango (0-82,3 %)</td></tr><tr><td>MADRS (estado ánimo)</td><td>diferencia NO estadísticamente significativa, t=-1,1, p=0,30, DM 3,4 puntos, IC95 % (-3,7 – 10,5), rango (-4 y 80) %</td></tr></table> <table><tr><th>Variables</th><th>reducción 1 año después estimulación más ciclo de TCC</th></tr><tr><td>Y-BOCS (reducción ≥ 35%)</td><td>-Reducción media: 17,4±2,0 (X² = 39,9, p=3,7x10⁻⁵) sin covariables estadísticamente significativas. -7 pacientes respondieron según criterio reducción del 35 %. -Reducción porcentual media de toda la cohorte: 49,6±23,7 -Y-BOCS después del TCC: reducción del 4,8±3,9 puntos(t=-3,5, p =0,011, IC95% (1,5-8,0))</td></tr><tr><td>MADRS (estado ánimo)</td><td>-Reducción media: 18,8±2,5 (X² = 26,7, p=0,0051) con la edad (t=-2,7, p =0,0084) Reducción inicial: (t=-13,4, p =2x10⁻¹⁶) con covariables significativas -6 pac respondieron según criterio reducción del 50 %. -Reducción porcentual media de toda la cohorte: 54,7±27,2</td></tr></table>	Variables	Encendido vs simulada	Y-BOCS (reducción ≥ 35 %)	diferencia estadísticamente significativa. t=-2,9, p =0,025, DM 4,9 puntos, IC95 % (0,8-8,9), rango (0-82,3 %)	MADRS (estado ánimo)	diferencia NO estadísticamente significativa, t=-1,1, p=0,30, DM 3,4 puntos, IC95 % (-3,7 – 10,5), rango (-4 y 80) %	Variables	reducción 1 año después estimulación más ciclo de TCC	Y-BOCS (reducción ≥ 35%)	-Reducción media: 17,4±2,0 (X² = 39,9, p=3,7x10 ⁻⁵) sin covariables estadísticamente significativas. -7 pacientes respondieron según criterio reducción del 35 %. -Reducción porcentual media de toda la cohorte: 49,6±23,7 -Y-BOCS después del TCC: reducción del 4,8±3,9 puntos(t=-3,5, p =0,011, IC95% (1,5-8,0))	MADRS (estado ánimo)	-Reducción media: 18,8±2,5 (X² = 26,7, p=0,0051) con la edad (t=-2,7, p =0,0084) Reducción inicial: (t=-13,4, p =2x10 ⁻¹⁶) con covariables significativas -6 pac respondieron según criterio reducción del 50 %. -Reducción porcentual media de toda la cohorte: 54,7±27,2	que no haya respondido a otras terapias basadas en evidencia. Por tanto, el número de candidatos elegibles es limitado para el estudio. OTROS COMENTARIOS
Variables	Encendido vs simulada															
Y-BOCS (reducción ≥ 35 %)	diferencia estadísticamente significativa. t=-2,9, p =0,025, DM 4,9 puntos, IC95 % (0,8-8,9), rango (0-82,3 %)															
MADRS (estado ánimo)	diferencia NO estadísticamente significativa, t=-1,1, p=0,30, DM 3,4 puntos, IC95 % (-3,7 – 10,5), rango (-4 y 80) %															
Variables	reducción 1 año después estimulación más ciclo de TCC															
Y-BOCS (reducción ≥ 35%)	-Reducción media: 17,4±2,0 (X² = 39,9, p=3,7x10 ⁻⁵) sin covariables estadísticamente significativas. -7 pacientes respondieron según criterio reducción del 35 %. -Reducción porcentual media de toda la cohorte: 49,6±23,7 -Y-BOCS después del TCC: reducción del 4,8±3,9 puntos(t=-3,5, p =0,011, IC95% (1,5-8,0))															
MADRS (estado ánimo)	-Reducción media: 18,8±2,5 (X² = 26,7, p=0,0051) con la edad (t=-2,7, p =0,0084) Reducción inicial: (t=-13,4, p =2x10 ⁻¹⁶) con covariables significativas -6 pac respondieron según criterio reducción del 50 %. -Reducción porcentual media de toda la cohorte: 54,7±27,2															

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional
	<u>NeuroCX</u> Implantación bilateral de electrodos cuadripolares Medtronic 3389. El contacto más ventral estaba ubicado posterior e inferior al NAcc en la región del hipotálamo lateral, con contactos seleccionados para distribuir la estimulación dentro del BNST acercándose al borde posterior del NAcc Comparador: Pacientes en fase de ciega sin estimulación Rango temporal de reclutamiento: Intervalos de Seguimiento: <u>1 fase recuperación:</u> cada 15 días <u>2 fase ciega:</u> cada mes <u>3 fase abierta:</u> mensualmente los primeros 3 meses. Posteriormente 2 y 3 meses		<u>Relación de la conectividad estructural con la reducción de Y-BOCS</u> Las conexiones más asociadas con la reducción de YBOCS se encontraron en el hemisferio derecho La conectividad estructural del campo de estimulación se asoció significativamente con la reducción de YBOCS ($r = 0,76$, $p = 0,018$). Las siguientes regiones corticales estimuladas del hemisferio derechosSe asociaron significativamente con la reducción de YBOCS: • orbitofrontal derecho ($t = -3,1$, $p = 0,013$), • parahipocampal derecho ($t = -2,4$, $p = 0,042$), • pars triangularis derecho ($t = -2,5$, $p = 0,036$), • pericalcarina derecha ($t = -4,3$, $p = 0,0024$) • regiones supramarginales derechas ($t = -2,5$, $p = 0,035$) La región paracentral derecha ($t = -1,8$, $p = 0,11$) no fue estadísticamente significativa.	

Abreviaturas: ECA: estudio aleatorizado controlado, ECP: estimulación cerebral profunda, TOC: trastorno obsesivo-compulsivo, Y-BOCS: escala obsesivo compulsiva de Yale-Brown, MADRS: escala de calificación de depresión de Montgomery-Asberg (evalúa estado de ánimo). NeuroCX: neurocirugía, TTo: tratamiento, RM: resonancia magnética, EA: efectos adversos

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional												
Autor/año: Nuttin, 2003 (61) Tipo de estudio: Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA). País: Bélgica y Suecia Información adicional sobre localización: Bélgica (Hospitales Universitarios de Lovaina; y Hospital Universitario de Amberes) y Suecia (Hospital Karolinska, Estocolmo). Objetivos: Demostrar que la estimulación eléctrica bilateral a largo plazo en las porciones anteriores de las cápsulas internas puede llevar a efectos beneficiosos a largo plazo en los síntomas cardinales en pacientes con TOC resistente al tratamiento. Conflicto de interés: Frans Gielen es un empleado de Medtronic, Inc. Keith Mullett, que aparece en los agradecimientos, también es un empleado de Medtronic, Inc. Medtronic, Inc. proporcionó los dispositivos de estimulación de forma gratuita. Frans Gielen y Keith Mullett no han alterado de ninguna manera los datos, el análisis ni la interpretación de los datos, excepto según lo esperado de un investigador científico. Sin duda, Medtronic, Inc. tiene interés a	Diseño: Ensayo clínico cruzado (crossover). Diseño con enmascaramiento, encendido-apagado durante 6 meses. Durante todas las sesiones de evaluación, los pacientes, así como los psiquiatras y psicólogos encargados de la evaluación, permanecieron ciegos con respecto a la condición de estimulación. Criterios de inclusión: Diagnóstico de TOC de gravedad discapacitante, con base a la Entrevista Clínica Estructurada del DSM-IV, puntuación en la Escala Obsesivo-Compulsiva de Yale-Brown (Y-BOCS) de al menos 30/40 y una puntuación de la Evaluación Global de Función (GAF) de 45 o menos. Este nivel de deterioro debe haber persistido durante un mínimo de 5 años, a pesar de intentos adecuados o intolerancia a dos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y clomipramina, estrategias de aumento (es decir, medicamentos antipsicóticos) y terapia cognitivo-conductual. El paciente debía tener al menos 18 años y no más de 60 años. Debía ser capaz de comprender y cumplir con las instrucciones, así como proporcionar su propio consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. Criterios de exclusión: Pacientes con un trastorno psicótico actual o pasado, cualquier trastorno o enfermedad médica clínicamente significativa que afectara la función o estructura cerebral (excepto tics motores o síndrome de Gilles de la Tourette), o abuso de sustancias actual o en remisión inestable.	Pérdidas en la aleatorización: 0 Tamaño muestral: 6 (finalmente 4) Edad (años): No hay esa información Sexo: No hay esa información Otras características de la muestra Trastorno somatomorfo no especificado (1/6); depresión mayor (2/6); trastorno de personalidad histriónico y narcisista (1/6); trastorno de personalidad dependiente (1/6). Pérdidas durante el seguimiento: 0 El Paciente 1 fue estimulado con la configuración de electrodos 0 -1- 2- 3+ (siendo el contacto 0 el contacto en la punta del electrodo, - siendo el cátodo y + siendo el ánodo); ancho de pulso de 210 µs, frecuencia de 100 Hz y amplitud de 5.5 V. El Paciente 2 fue estimulado con la configuración de electrodos 0+ 1- 2+; ancho de pulso de 210 µs, frecuencia de 100 Hz y amplitud de 9 V. El Paciente 3 fue estimulado con la configuración de electrodos 0- 1- 2- 3 -estimulador +; ancho de pulso de 210 µs, frecuencia de 100 Hz y amplitud de 4 V.	SEGURIDAD 11 eventos adversos: -3 casos de pensamientos suicidas durante la fase de estimulación simulada (OFF), 1 caso de incomodidad con electrodo/cables, 1 caso de cansancio severo durante meses asociado a recidiva de síntomas obsesivo-compulsivos, 1 caso de pielonefritis no relacionada con estimulación, 1 caso de pérdida de peso, 2 casos de ganancia de peso y 2 casos de desinhibición a altas amplitudes (10,5V). -imposibilidad de mantener el sueño con la estimulación simulada (OFF)(no se indica el número de pacientes que manifiesta este evento) EFFECTIVIDAD <table><tr><th>Variables</th><th>Intervención STN DBS ON</th><th>Comparador STN DBS OFF</th></tr><tr><td>Y-BOCS</td><td>19,8 ± 8,0</td><td>32,3 ± 3,9</td></tr><tr><td>Clinical Global Severity scale</td><td>3,3 (moderado a moderado-grave; DT = 0,96)</td><td>5 (grave; DT = 0)</td></tr><tr><td>Clinical Global Improvem ent scale</td><td>4,5 (DT a calcular)</td><td>3</td></tr></table>	Variables	Intervención STN DBS ON	Comparador STN DBS OFF	Y-BOCS	19,8 ± 8,0	32,3 ± 3,9	Clinical Global Severity scale	3,3 (moderado a moderado-grave; DT = 0,96)	5 (grave; DT = 0)	Clinical Global Improvem ent scale	4,5 (DT a calcular)	3	CONCLUSIONES Los autores consideran que estos resultados muestran que la estimulación eléctrica bilateral en las porciones anteriores de las cápsulas internas puede inducir una disminución significativa en los síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo, según la evaluación de psiquiatras y pacientes que estaban a ciegas con respecto a las condiciones de tratamiento. No obstante, no todos los pacientes respondieron favorablemente al tratamiento, lo cual concuerda con los resultados encontrados cuando se realiza capsulotomía anterior. Como alternativa reversible a la
Variables	Intervención STN DBS ON	Comparador STN DBS OFF														
Y-BOCS	19,8 ± 8,0	32,3 ± 3,9														
Clinical Global Severity scale	3,3 (moderado a moderado-grave; DT = 0,96)	5 (grave; DT = 0)														
Clinical Global Improvem ent scale	4,5 (DT a calcular)	3														

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional
largo plazo en el tipo de tratamiento analizado, pero ni los resultados ni su interpretación fueron influenciados por Medtronic, Inc. Algunos de los autores estuvieron involucrados previamente en investigaciones y formaciones financiadas en parte por Medtronic, Inc. Financiación: Los autores agradecen al Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek-Vlaanderen (FWO) (Proyecto G.0273.97.N), al Consejo de Investigación de la Universidad Católica de Lovaina (Onderzoekstoelagen Projects OT-98-31 y OT-03-57), y a la Verkennende Internationale Samenwerking (VIS ZKB1159) por el apoyo financiero, así como al programa QUEST de Medtronic, Inc. (L1170) por proporcionar los dispositivos de estimulación. S. Sunaert tiene una beca de investigación junior y P. Dupont tiene una beca de investigación posdoctoral de FWO Flandes.	Método de aleatorización: El estimulador estuvo encendido durante 3 meses, y posteriormente estuvo apagado durante 3 meses, o viceversa, en un orden aleatorio, determinado por una persona independiente mediante el lanzamiento de una moneda. Intervención: DBS en las porciones anteriores de las cápsulas internas. En un paciente, se implantaron estereotácticamente dos electrodos cuadripolares (Modelo 3487A Pisces Quad; Medtronic, Inc., Minneapolis, MN) en ambas porciones anteriores de las cápsulas internas. En los otros cinco pacientes, se utilizaron dos electrodos cuadripolares (Modelo 3887 Pisces Quad Compact, espaciado de contacto de 4 mm, longitud de contacto de 3 mm; Medtronic, Inc.). Los objetivos de estimulación en las cápsulas internas fueron similares a los utilizados en la capsulotomía anterior (6, 13) (Fig. 1). Los contactos de estimulación, numerados 1 y 2, se colocaron en la cápsula interna, y el contacto 3 (el más alejado de la punta del electrodo) se ubicó dorsalmente a la cápsula interna. El contacto 0 estaba cerca o en el núcleo accumbens. Comparador: DBS OFF Rango temporal de reclutamiento: no se especifica Intervalos de Seguimiento: A los 3 meses (una condición), a los 6 meses (otra condición)	El Paciente 4 fue estimulado con la configuración de electrodos 1-2+; ancho de pulso de 450 μs, frecuencia de 100 Hz y amplitud de 10,5 V. En el paciente 5 se compara dos áreas de estimulación y el paciente 6 dejó el ensayo antes de finalizar toda la secuencia, por empeoramiento de síntomas en la fase OFF (diría de no recoger estos datos).	En los Pacientes 2, 3 y 4, todas las puntuaciones postoperatorias en la Y-BOCS durante la condición de estimulación estuvieron al menos un 35 % más bajas que las puntuaciones preoperatorias; por lo tanto, se consideraron respondedores. El Paciente 1 no respondió al tratamiento. Los respondedores informaron una reducción sustancial y clínicamente relevante de las obsesiones y compulsiones ya durante la primera semana de estimulación, y sus síntomas empeoraron durante el transcurso de unos días en la condición de estimulación apagada.	capsulotomía, la estimulación eléctrica de las porciones anteriores de las cápsulas internas podría convertirse en una opción final más aceptable para pacientes rigurosamente seleccionados y refractarios al tratamiento con trastorno obsesivo-compulsivo grave. LIMITACIONES Dado que el número de pacientes incluidos en este estudio es bajo, cualquier conclusión extraída debe ser interpretada con precaución. FORTALEZAS OTROS COMENTARIOS

Abreviaturas: ECA: estudio aleatorizado controlado, ECP: estimulación cerebral profunda, TOC: trastorno obsesivo-compulsivo, Y-BOCS: escala obsesivo compulsiva de Yale-Brown, GAF: Global Assessment of Functioning, Hz: hercios, μ s: microsegundo, V: voltio, DMS-IV: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional																								
Autor/año: Tyagi, 2019 (62) Tipo de estudio: ECA País: Inglaterra Información adicional sobre localización: National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Londres. Objetivos: Comparar los efectos de la ECP con distintas dianas (VC/VS) y amSTN en los mismos pacientes y evaluar las diferencias mecánicas en el estado de ánimo y la flexibilidad cognitiva, y los circuitos neuronales asociados Conflicto de interés: 9 de los 14 autores declaran haber recibido honorarios de distintas industrias y asociaciones biomédicas para asistencia a congresos, y apoyo en investigación. Ej: Abbott, Wiley, Medtronic, Mundipharma, Boston Scientific, etc.	Diseño: Aleatorizado, doble ciego y compensado (<i>Counter-balanced</i>) Estudio en 2 fases, solo 1ª fase doble ciego. Resto de fases abiertas Criterios de inclusión: • Pacientes con TOC según ICD-10 • Resistencia al tratamiento: 1) 2 inhibidores de la recaptación de la serotonina (> 12 semanas en dosis optimas) 2) ↑ TTo inhibidores recaptación serotonina + antipsicóticos o ↑ dosis inhibidores recaptación serotonina en dosis no recomendadas. 3) 2 terapias TCC, uno como paciente hospitalizado > 10 horas • Edad > 20 años • Duración enfermedad > 10 años • Síntomas incesantes ≥ 2 años • puntuación en la Escala Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) ≥ 32	Pérdidas en la aleatorización: Cero pérdidas. Cambios de protocolo: Pac 2: necesito ajustes de ECP en fases amTSN, VC/VS y COMB. Necesito TTo adicional para el estado de ánimo Pac 6: ajuste ECP durante fase OPT por empeoramiento del TOC Pac 1: síntomas TOC mejora fase 1 (VC/VS) empeoran con estimulación en amSTN. A las 2 semanas se vuelve a VC/VS por angustia del paciente Tamaño muestral: <table><tr><td></td><td>n</td><td>%</td></tr><tr><td>Total</td><td>6</td><td></td></tr><tr><td>Intervención</td><td>3</td><td>50</td></tr><tr><td>Comparador</td><td>3</td><td>50</td></tr></table> Edad inicio enfermedad (años): 15-32 Edad NeuroCX (años): 37-62 años Sexo: 1 ♀ (17 %)		n	%	Total	6		Intervención	3	50	Comparador	3	50	SEGURIDAD No hubo EA asociados con la CX. Sin embargo, en el período postoperatorio, en el lugar de la herida hubo una hipoestesia y pacientes también refieren retención urinaria EA relacionados con la estimulación <table><tr><th>Estimulación</th><th>relacionados con la estimulación</th><th>no relacionados con la estimulación</th></tr><tr><td>amSTN</td><td> • Hipomanía • Bajo estado de ánimo • Inquietud • Pensamientos hipersexuales • Insomnio • Ansiedad severa • Necesidad de volver a VC/VS • Empeoramiento del TOC y estado de ánimo </td><td> • Insomnio • Cambio de medicación no autorizado que provoca náuseas y diarrea • Caída y fractura de muñeca </td></tr><tr><td>VC/VS</td><td> • Hipomanía leve • Hipomanía con exceso de alcohol y fractura de mano • Irritabilidad y falta de sueño • Empeoramiento del TOC y estado de ánimo </td><td> • No autorizado cambio de medicación • Piernas inquietas Agotamiento de baterías 1 vez en 3 pacientes y 2 veces en uno. </td></tr><tr><td>amSTN + VC/VS</td><td> • Hipomanía • Hipomanía leve • Inquietud • Reingreso-hipomaniaco síntomas de OPT • Pensamientos hipersexuales • Tic facial (OPT) </td><td> • Tratamiento piernas inquietas • Reingreso: malestar después de una CX de rodilla, infección postoperatoria y cambio de medicación no autorizado (OPT) • Ojos secos (TCC) </td></tr></table>	Estimulación	relacionados con la estimulación	no relacionados con la estimulación	amSTN	• Hipomanía • Bajo estado de ánimo • Inquietud • Pensamientos hipersexuales • Insomnio • Ansiedad severa • Necesidad de volver a VC/VS • Empeoramiento del TOC y estado de ánimo	• Insomnio • Cambio de medicación no autorizado que provoca náuseas y diarrea • Caída y fractura de muñeca	VC/VS	• Hipomanía leve • Hipomanía con exceso de alcohol y fractura de mano • Irritabilidad y falta de sueño • Empeoramiento del TOC y estado de ánimo	• No autorizado cambio de medicación • Piernas inquietas Agotamiento de baterías 1 vez en 3 pacientes y 2 veces en uno.	amSTN + VC/VS	• Hipomanía • Hipomanía leve • Inquietud • Reingreso-hipomaniaco síntomas de OPT • Pensamientos hipersexuales • Tic facial (OPT)	• Tratamiento piernas inquietas • Reingreso: malestar después de una CX de rodilla, infección postoperatoria y cambio de medicación no autorizado (OPT) • Ojos secos (TCC)	CONCLUSIONES La ECP en VC/VS como en amSTN alivió significativamente los síntomas del TOC grave refractario al TTo y la magnitud del efecto no difirió entre los sitios de estimulación. Por un lado, amSTN mejoró la flexibilidad cognitiva, mientras el estado de ánimo fue significativamente amyor en VC/VS, esto implica l participación de diferentes circuitos neuronales asociados con distintos síntomas en el TOC, VC/VS y amSTN modulan distintas redes cerebrales implicadas en el TOC, LIMITACIONES Los pacientes son controles y casos Pequeño número de pacientes <u>Riesgo de sesgos en:</u> • Ocultamiento de asignación, • Datos de resultados incompletos, • Informes selectivos
	n	%																										
Total	6																											
Intervención	3	50																										
Comparador	3	50																										
Estimulación	relacionados con la estimulación	no relacionados con la estimulación																										
amSTN	• Hipomanía • Bajo estado de ánimo • Inquietud • Pensamientos hipersexuales • Insomnio • Ansiedad severa • Necesidad de volver a VC/VS • Empeoramiento del TOC y estado de ánimo	• Insomnio • Cambio de medicación no autorizado que provoca náuseas y diarrea • Caída y fractura de muñeca																										
VC/VS	• Hipomanía leve • Hipomanía con exceso de alcohol y fractura de mano • Irritabilidad y falta de sueño • Empeoramiento del TOC y estado de ánimo	• No autorizado cambio de medicación • Piernas inquietas Agotamiento de baterías 1 vez en 3 pacientes y 2 veces en uno.																										
amSTN + VC/VS	• Hipomanía • Hipomanía leve • Inquietud • Reingreso-hipomaniaco síntomas de OPT • Pensamientos hipersexuales • Tic facial (OPT)	• Tratamiento piernas inquietas • Reingreso: malestar después de una CX de rodilla, infección postoperatoria y cambio de medicación no autorizado (OPT) • Ojos secos (TCC)																										

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados			Información adicional																																				
Financiación: Recibió subvenciones de distintos organismos para distintos autores: Medical Research Council Grant No. MR/J012009/1, National Institute for Health Research University College London Hospitals Biomedical Research Centre (to EMJ), the Monument Trust and the Parkinson’s Appeal UK (to MH, LZ, TF, PL), the Brain Research Trust (to HA), Wellcome Trust Award Grant No. WT 104631/Z/14/Z (to TWR), and the National Institute for Health Research Cambridge Biomedical Research Centre mental health theme (to TWR, BJS, AMA-S).	- Puntuación Escala DSM-IV General Assessment of Function Scale score ≤ 50 Criterios de exclusión: - Embarazadas - Abuso de sustancias según ICD-10 - Síndrome cerebral orgánico - Trastorno de personalidad adulta, excepto TOC - Esquizofrenia - Trastorno bipolar - Contraindicaciones de neurocirugía - Trastorno generalizado del desarrollo Método de aleatorización: Aleatorización por pares generada por ordenador Intervención: 1 fase: 24 semanas (12 vs 12). VC/VS (4 voltajes) vs amSTN (8 voltajes) seguido de la alternativa. Estimulación monopolar (duración de pulso 60 μs y frecuencia de 130 Hz) 2 fase: 12 semana. Fase combinada	Otras características de la muestra <table><tr><th>Variables</th><th>Valores Rango, (Media ± DE)</th></tr><tr><td>Duración TOC (rango, años)</td><td>20-30 años</td></tr><tr><td>Criterios de gravedad (escala Yale-Brown ≥ 28)</td><td>34-38, (36,17 ± 0,75)</td></tr></table> Pérdidas durante el seguimiento	Variables	Valores Rango, (Media ± DE)	Duración TOC (rango, años)	20-30 años	Criterios de gravedad (escala Yale-Brown ≥ 28)	34-38, (36,17 ± 0,75)	<table><tr><td>OPT</td><td> 1 pac hipomanía sostenida (pensamientos acelerados e impulso de robar). Necesidad reingresos ajuste de ECP </td><td> </td></tr></table> Npta: Hipomanía (estado de ánimo elevado o irritabilidad, pensamientos acelerados, desinhibición) Necesidad de reajustes: amSTN: 2 veces VC/VS: 2 veces COMB: 3 veces EFFECTIVIDAD <i>Comparación VC/VS y amSTN</i> <table><tr><th>Variables</th><th>Intervención</th><th>Comparador (línea base)</th><th>- p valor</th></tr><tr><td rowspan="2">Y-BOCS (reducción ≥ 35 %)</td><td> - amSTN: 19,83±4,32 - VC/VS: 17±3,57 - amSTN </td><td>36,17±0,75 - VC/VS </td><td> - amSTN: p<0.001 - VC/VS: p<0,001 - p=1 </td></tr><tr><td>Total</td><td></td><td>X²= 9, p=0,017</td></tr><tr><td rowspan="2">MADRS (estado ánimo)</td><td> - amSTN: - VC/VS: </td><td></td><td>Diferencias significativas</td></tr><tr><td>Total</td><td></td><td>X²= 10,33, p=0,017</td></tr><tr><td rowspan="2">Magnitud del efecto</td><td> - amST - VC/VS - amST </td><td> - Inicial - inicial - VC/VS </td><td> - p=0,023 - p<0,001 - p=0,001 </td></tr><tr><td> - amSTN - VC/VS - amSTN </td><td> - inicial - inicial - CV/VS </td><td> - p=0,003 - p=0,157 - p=0,018 </td></tr><tr><td>Extradimen sional set-shifting (EDS) errors</td><td>Total</td><td></td><td>X²= 7, p=0,03</td></tr></table>	OPT	1 pac hipomanía sostenida (pensamientos acelerados e impulso de robar). Necesidad reingresos ajuste de ECP		Variables	Intervención	Comparador (línea base)	- p valor	Y-BOCS (reducción ≥ 35 %)	- amSTN: 19,83±4,32 - VC/VS: 17±3,57 - amSTN	36,17±0,75 VC/VS	- amSTN: p<0.001 - VC/VS: p<0,001 - p=1	Total		X ² = 9, p=0,017	MADRS (estado ánimo)	- amSTN: - VC/VS:		Diferencias significativas	Total		X ² = 10,33, p=0,017	Magnitud del efecto	- amST - VC/VS - amST	- Inicial - inicial - VC/VS	- p=0,023 - p<0,001 - p=0,001	- amSTN - VC/VS - amSTN	- inicial - inicial - CV/VS	- p=0,003 - p=0,157 - p=0,018	Extradimen sional set-shifting (EDS) errors	Total		X ² = 7, p=0,03	FORTALEZAS OTROS COMENTARIOS
Variables	Valores Rango, (Media ± DE)																																									
Duración TOC (rango, años)	20-30 años																																									
Criterios de gravedad (escala Yale-Brown ≥ 28)	34-38, (36,17 ± 0,75)																																									
OPT	1 pac hipomanía sostenida (pensamientos acelerados e impulso de robar). Necesidad reingresos ajuste de ECP																																									
Variables	Intervención	Comparador (línea base)	- p valor																																							
Y-BOCS (reducción ≥ 35 %)	- amSTN: 19,83±4,32 - VC/VS: 17±3,57 - amSTN	36,17±0,75 VC/VS	- amSTN: p<0.001 - VC/VS: p<0,001 - p=1																																							
	Total		X ² = 9, p=0,017																																							
MADRS (estado ánimo)	- amSTN: - VC/VS:		Diferencias significativas																																							
	Total		X ² = 10,33, p=0,017																																							
Magnitud del efecto	- amST - VC/VS - amST	- Inicial - inicial - VC/VS	- p=0,023 - p<0,001 - p=0,001																																							
	- amSTN - VC/VS - amSTN	- inicial - inicial - CV/VS	- p=0,003 - p=0,157 - p=0,018																																							
Extradimen sional set-shifting (EDS) errors	Total		X ² = 7, p=0,03																																							

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional																
	(VC/VS/amSTN) (COMB). 3 fase abierta: 24 semanas. 3.1. Estimulación optimizada para cada paciente según datos de fases anteriores (OPT).(12 semanas) 3.2. Estimulación OPT + terapia cognitiva-conductual (TCC). (12 semanas) <u>NeuroCX</u> 1. Anestesia general 2. RM-planificación 3. NeuroCX en orificio frontal bilateral de 14 mm 4. Electrodo de radiofrecuencia de 1.5 mm diámetro 5. Cable ECP cuadripolares separados 0.5 mm para amSTN (3389 Medtronic) y 1.5 mm VC/VS (3387 Medtronic) 6. Cable VS/VC situado: 1 dentro núcleo accumbens, 1 dentro de su cubierta y 2 contactos superiores en la cara más ventral de la rama anterior de la cápsula interna 7. RM de verificación		Puntuación Y-BOCS: 0-7: subclínica, 8-15: leve, 16-23: moderado, 24-31: grave y 32-40: extremo. Puntuación MADRS: 0-6: normal, 7-19: leve, 20-34: moderado y de 35-60: grave. El % de pacientes que logran una reducción ≥ 35 % en la puntuación de Y-BOCS son: - Fase amSTN. 3/6 (50 %) - Fase VC/VS: 5/6 (83 %) - Fase COMB: 5/6 (83 %) - Fase OPT: 6/6 (100 %) - Fase OPT+TCC: 6/6 (100 %) <i>Efectos del tiempo, ECT combinada y TCC</i> <table><tr><th>Variables</th><th>Intervención</th><th>Comparador (línea base)</th><th>- p valor</th></tr><tr><td>Y-BOCS (reducción ≥ 35 %)</td><td></td><td></td><td>$\chi^2_5= 21,11$, $p<0,001$</td></tr><tr><td>MADRS (estado ánimo)</td><td>•</td><td></td><td>$\chi^2_5= 16,49$ $p=0,006$</td></tr><tr><td>Extradimensional set-shifting (EDS) errors</td><td>•</td><td>•</td><td>$\chi^2_5= 6,59$, $p=0,253$</td></tr></table> <u>Comparación de la estimulación de un solo sitio vs ambos:</u> - Y-BOCS: $p=0,116$ - MADRS: $p=0,146$ <u>Comparación de la estimulación de ambos vs OPT +TCC:</u> - Y-BOCS: $p=0,092$ - MADRS: $p=0,223$	Variables	Intervención	Comparador (línea base)	- p valor	Y-BOCS (reducción ≥ 35 %)			$\chi^2_5= 21,11$, $p<0,001$	MADRS (estado ánimo)	•		$\chi^2_5= 16,49$ $p=0,006$	Extradimensional set-shifting (EDS) errors	•	•	$\chi^2_5= 6,59$, $p=0,253$	
Variables	Intervención	Comparador (línea base)	- p valor																	
Y-BOCS (reducción ≥ 35 %)			$\chi^2_5= 21,11$, $p<0,001$																	
MADRS (estado ánimo)	•		$\chi^2_5= 16,49$ $p=0,006$																	
Extradimensional set-shifting (EDS) errors	•	•	$\chi^2_5= 6,59$, $p=0,253$																	

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional															
	Comparador: Propios pacientes con su línea base y a lo largo de las fases Rango temporal de reclutamiento: 10/01/2013 al 25/10/2016 Intervalos de Seguimiento: 60 semanas (≈15 meses)		<i>Amplitud de contactos activos por VTA</i> <table><tr><th>Variables</th><th>Estimulación media (V)</th><th>Contactos</th></tr><tr><td>Amplitud VC/VS</td><td>5,85 ±1,2</td><td>Los más dorsales mejores respuestas clínica óptima en todos los pacientes</td></tr><tr><td>Amplitud amSTN</td><td>1,56 ±0,82</td><td>Los más profundos más efectivos en todos los pacientes</td></tr><tr><td>VTAs VC/VS</td><td colspan="2">Promedio se centró en la sustancia blanca en la porción ventral de la rama anterior de la cápsula interna e invadió ligeramente las porciones adyacentes del núcleo accumbens, la cabeza del caudado, el globo pálido y el putamen</td></tr><tr><td>VTAs amSTN</td><td colspan="2">Promedio se centró en el borde medial anteroinferior del STN y se extendió hacia el área tegmental ventral</td></tr></table> Las regresiones múltiples mostraron que los cambios en la puntuación Y-BOCS, MADRS y EDS <i>errors</i> no predijeron los VTAs de STN y VC después de ECP STN y VC respectivamente: • Rango valores B: (-0,750 a 0,625) y • Rango valores t: (-1,988 a 1,254)	Variables	Estimulación media (V)	Contactos	Amplitud VC/VS	5,85 ±1,2	Los más dorsales mejores respuestas clínica óptima en todos los pacientes	Amplitud amSTN	1,56 ±0,82	Los más profundos más efectivos en todos los pacientes	VTAs VC/VS	Promedio se centró en la sustancia blanca en la porción ventral de la rama anterior de la cápsula interna e invadió ligeramente las porciones adyacentes del núcleo accumbens, la cabeza del caudado, el globo pálido y el putamen		VTAs amSTN	Promedio se centró en el borde medial anteroinferior del STN y se extendió hacia el área tegmental ventral		
Variables	Estimulación media (V)	Contactos																	
Amplitud VC/VS	5,85 ±1,2	Los más dorsales mejores respuestas clínica óptima en todos los pacientes																	
Amplitud amSTN	1,56 ±0,82	Los más profundos más efectivos en todos los pacientes																	
VTAs VC/VS	Promedio se centró en la sustancia blanca en la porción ventral de la rama anterior de la cápsula interna e invadió ligeramente las porciones adyacentes del núcleo accumbens, la cabeza del caudado, el globo pálido y el putamen																		
VTAs amSTN	Promedio se centró en el borde medial anteroinferior del STN y se extendió hacia el área tegmental ventral																		

Objetivo: 1) establecer mejores dianas, 2) determinar las ubicaciones neuroanatómicas precisas para efectos óptimos calculando volúmenes de activación tisular (VAT), 3) probar la tesis de Denys et al. empleando calificaciones del estado de ánimo y una prueba de flexibilidad cognitiva,

Abreviaturas: ECA: estudio aleatorizado controlado, ECP: estimulación cerebral profunda, VC: cápsula ventral (ventral capsule), VS: estriado ventral (ventral striatal), amSTN: núcleo subtalámico anteromedial, Y-BOCS: escala obsesivo compulsiva de Yale-Brown, DSM-IV: escala de evaluación general de función de ECP-IV, TOC: trastorno obsesivo-compulsivo, MADRS: escala de calificación de depresión de Montgomery-Asberg (evalúa estado de ánimo), NeuroCX: neurocirugía, TTo: tratamiento, RM: resonancia magnética, COMB: fase combinada de amSTN +VS/VC, DE: desviación estándar, EDS: Extradimensional set-shifting, VTA: volumen de tejido activado (en inglés: *volumes of tissue activation*), EA: efectos adversos

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional																																		
Autor/año: Voon, 2017 (63) Tipo de estudio: Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA), País: Francia Información adicional sobre localización: Pacientes del Grenoble University Hospital Objetivos: Evaluar si la estimulación cerebral profunda (ECP) del STN asociativo-límbico en pacientes con TOC se asocia con dos formas diferentes de impulsividad decisional: impulsividad reflexiva o acumulación de evidencia mediante la Tarea de las Cuentas y el descuento por demora mediante el Cuestionario de Elección Monetaria, Conflicto de interés: P,K, ha recibido apoyo para la investigación de Orkyn, Novartis, UCB, Medtronic, LVL, Boston Scientific y St Jude, así como honorarios por conferencias o consultas de la Movement Disorder	Diseño: Ensayo clínico cruzado (crossover), Diseño aleatorizado doble ciego intrasujeto Criterios de inclusión: Los pacientes tenían al menos 5 años de TOC grave, resistente al tratamiento y discapacitante antes de someterse a la estimulación cerebral profunda (ECP), Todos los pacientes se sometieron a DBS en el núcleo subtalámico (STN) al menos 5 meses antes del estudio (rango: 5-71 meses), Criterios de exclusión: No se explicitan Método de aleatorización: No explicita el método de aleatorización: Los pacientes realizaron las tareas con la ECP del STN encendida y apagada, en un diseño aleatorizado doble ciego intrasujeto a lo largo de dos días consecutivos para permitir un tiempo suficientemente largo para eliminar los efectos	Pérdidas en la aleatorización: 0 Tamaño muestral: 12 Edad (años): M = 41,75; DT = 7,94 Sexo: 8 mujeres; % mujeres (66,67) Otras características de la muestra <table><tr><td>Síndrome de Tourette comórbido</td><td>1/12</td></tr><tr><td>Trastorno de Excoriación Compulsiva comórbido</td><td>1/12</td></tr><tr><td>TCA premórbido (en remisión hace 20 años)</td><td>1/12</td></tr></table> Pérdidas durante el seguimiento: 1, que no completó la tarea	Síndrome de Tourette comórbido	1/12	Trastorno de Excoriación Compulsiva comórbido	1/12	TCA premórbido (en remisión hace 20 años)	1/12	SEGURIDAD No se reportan resultados, EFFECTIVIDAD <table><tr><th>Variables</th><th>Intervención STN DBS ON</th><th>Comparador STN DBS OFF</th><th>Prueba de Rango con Signo de Wilcoxon para muestras relacionadas</th></tr><tr><td colspan="4">Tarea de las cuentas (impulsividad reflexiva)</td></tr><tr><td>*Número de cuentas tomadas antes de la decisión</td><td>Menos evidencia acumulada (menos cuentas, mayor impulsividad)</td><td></td><td>p = 0,04</td></tr><tr><td>Grado de confianza</td><td colspan="2">No hay diferencias significativas</td><td>p = 0,53</td></tr><tr><td>Probabilidad objetiva en el momento de la decisión</td><td colspan="2">No hay diferencias significativas</td><td>p = 0,79</td></tr><tr><td colspan="4">Cuestionario de Elección Monetaria</td></tr><tr><td>*Parámetro de descuento K,</td><td>Mayor elección impulsiva (mayor descuento por demora)</td><td></td><td>p = 0,03</td></tr></table>	Variables	Intervención STN DBS ON	Comparador STN DBS OFF	Prueba de Rango con Signo de Wilcoxon para muestras relacionadas	Tarea de las cuentas (impulsividad reflexiva)				*Número de cuentas tomadas antes de la decisión	Menos evidencia acumulada (menos cuentas, mayor impulsividad)		p = 0,04	Grado de confianza	No hay diferencias significativas		p = 0,53	Probabilidad objetiva en el momento de la decisión	No hay diferencias significativas		p = 0,79	Cuestionario de Elección Monetaria				*Parámetro de descuento K,	Mayor elección impulsiva (mayor descuento por demora)		p = 0,03	CONCLUSIONES La estimulación del STN asociativo-límbico anterior en sujetos con TOC aumenta la impulsividad decisional, La estimulación del STN disminuye la acumulación de evidencia (aumentando así la impulsividad) en una tarea de inferencia probabilística en comparación con la estimulación apagada, La ECP del STN anterior también aumenta la elección impulsiva (mejorando el descuento por demora) en comparación con la estimulación apagada, LIMITACIONES Reducido tamaño de la muestra.
Síndrome de Tourette comórbido	1/12																																					
Trastorno de Excoriación Compulsiva comórbido	1/12																																					
TCA premórbido (en remisión hace 20 años)	1/12																																					
Variables	Intervención STN DBS ON	Comparador STN DBS OFF	Prueba de Rango con Signo de Wilcoxon para muestras relacionadas																																			
Tarea de las cuentas (impulsividad reflexiva)																																						
*Número de cuentas tomadas antes de la decisión	Menos evidencia acumulada (menos cuentas, mayor impulsividad)		p = 0,04																																			
Grado de confianza	No hay diferencias significativas		p = 0,53																																			
Probabilidad objetiva en el momento de la decisión	No hay diferencias significativas		p = 0,79																																			
Cuestionario de Elección Monetaria																																						
*Parámetro de descuento K,	Mayor elección impulsiva (mayor descuento por demora)		p = 0,03																																			

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional
Society, Lundbeck, Boehringer Ingelheim, Novartis, UCB, Medtronic, Orkyn, Abbott, Orion, TEVA y Boston Scientific, S,C, ha recibido apoyo para la investigación de Medtronic y Boston Scientific, y honorarios por conferencias o consultas de la Movement Disorder Society, Medtronic y Boston Scientific, Financiación: Este trabajo fue respaldado por la Agence Nationale de la Recherche (número de subvención ANR-14-CE13-0030-01 Physiobs) y el Hospital Universitario de Grenoble (Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation), Además, este trabajo recibió el respaldo de una beca de la Wellcome Trust otorgada a V,V, (983705/Z/10/Z),	de la ECP, Los pacientes fueron asignados al azar a uno de los dos grupos: en el Día 1, la ECP se mantuvo encendida/apagada y los pacientes se sometieron a pruebas 4 horas después; la ECP se mantuvo encendida/apagada durante la noche, En el Día 2, la ECP se apagó/encendió temprano por la mañana y los pacientes se sometieron a pruebas 4 horas después, Intervención: ECP encendida en el núcleo subtalámico (STN) parte antero-medial no motora Dos electrodos 3389 conectados a un estimulador Kinetra (Medtronic) La frecuencia de estimulación y el ancho de pulso se establecieron en 130 Hz y 60 ms, respectivamente; el voltaje de estimulación y los contactos activados se ajustaron individualmente para obtener la mejor respuesta clínica,		No hubo efectos de orden (prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes, $p > 0,05$) ni relación entre las medidas de resultado principales,	FORTALEZAS Aunque el tamaño de la muestra fue pequeño, señalan que el estudio más grande publicado hasta la fecha sobre ECP del STN en TOC contaba con 16 pacientes (Mallet et al., 2008), Además, el uso de un diseño intrasujeto para evaluar los efectos de la ECP reduce la variabilidad y permite estudios con tamaños de muestra más pequeños, OTROS COMENTARIOS

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional
	Comparador: ECP apagada en el núcleo subtalámico (STN) parte antero-medial no motora Rango temporal de reclutamiento: No se ha explicitado Intervalos de Seguimiento: 4 horas después de encender/apagar la ECP			

Abreviaturas: ECA: estudio aleatorizado controlado, ECP: estimulación cerebral profunda, STN: núcleo subtalámico, Y-BOCS: escala obsesivo compulsiva de Yale-Brown, TOC: trastorno obsesivo-compulsivo, Hz: hercio,

Identificación del estudio	Características del estudio	Características de la muestra	Resultados	Información adicional								
Autor/año: Welter, 2021 (64) Tipo de estudio: ECA País: Francia Información adicional sobre localización: no se reporta Objetivos: evaluar la estimulación de la región anteromedial del núcleo subtalámico, el núcleo accumbens o el núcleo caudado Conflicto de interés: dos autores reportaron recibir honorarios de Medtronic, Octopharma, Michael J Fox Foundation, Agence Nationale de la Recherche, Foundation pour la recherche médicale, Foundation Privée des HUG, Foundation ICM y Halphen Foundation aunque especifican que la financiación no fue recibida para el desarrollo de este estudio, Financiación: Direction of Recherche Clinique et Développement y Assistance-Publique-Hôpitaux de Paris	Diseño: ensayo cruzado aleatorizado (1:1) doble ciego. Se establecen tres periodos de estimulación activa en las tres regiones seleccionadas durante 3 meses y un periodo de estimulación simulada entre los periodos activos de 1 mes. Criterios de inclusión: -pacientes con TOC severo y refractario Criterios de exclusión: no se reporta Método de aleatorización: no se reporta Intervención: estimulación activa Comparador: estimulación simulada Rango temporal de reclutamiento: no se reporta Intervalos de Seguimiento: 3 meses	Pérdidas en la aleatorización: no se reporta Tamaño muestral: 8 pacientes Edad (media, años): 42,5±8,4 Sexo: 7 mujeres y 1 hombre Otras características de la muestra <table><tr><td>Puntuación Y-BOC (media±DE puntos)</td><td>33,5±4,31</td></tr></table> Pérdidas durante el seguimiento: 1 paciente abandonó el estudio a los 9 meses por un intento de suicidio	Puntuación Y-BOC (media±DE puntos)	33,5±4,31	SEGURIDAD Se reportaron 8 eventos adversos graves: -3 relacionados con la cirugía (1 malposición del electrodo, 2 infecciones), -3 relacionados con la estimulación del de la parte anteromedial del núcleo subtalámico (inestabilidad y caídas en un caso y estado hipotalámico transitorio en otro), -2 relacionados con la enfermedad (en uno de ellos se produjo un incremento de la ansiedad) EFFECTIVIDAD <table><tr><th>Variables</th><th>Intervención</th><th>Comparador</th></tr><tr><td>Puntuación Y-BOC 3 meses vs preoperatorio (media±DE puntos)</td><td>Región anteromedial del núcleo subtalámico 8,959±1,955; p<0,001 (descenso 25 %) Núcleo accumbens 8,561±1,945; p<0,001 (descenso 22 %) Núcleo caudado 6,555±1,855; p=0,003 (descenso 19 %)</td><td>7,158±2,006; p=0,003</td></tr></table> No se observó ningún efecto en la ansiedad y la depresión evaluada con la escala MADRS. Tampoco se observaron diferencias en la calidad de vida,	Variables	Intervención	Comparador	Puntuación Y-BOC 3 meses vs preoperatorio (media±DE puntos)	Región anteromedial del núcleo subtalámico 8,959±1,955; p<0,001 (descenso 25 %) Núcleo accumbens 8,561±1,945; p<0,001 (descenso 22 %) Núcleo caudado 6,555±1,855; p=0,003 (descenso 19 %)	7,158±2,006; p=0,003	En la fase abierta del ECA (sin grupo con estimulación simulada), todos los pacientes recibieron estimulación en la región anteromedial del núcleo subtalámico, observándose un descenso significativo de la puntuación de la escala Y-BOCS (10,921±2,004; p<0,001)
Puntuación Y-BOC (media±DE puntos)	33,5±4,31											
Variables	Intervención	Comparador										
Puntuación Y-BOC 3 meses vs preoperatorio (media±DE puntos)	Región anteromedial del núcleo subtalámico 8,959±1,955; p<0,001 (descenso 25 %) Núcleo accumbens 8,561±1,945; p<0,001 (descenso 22 %) Núcleo caudado 6,555±1,855; p=0,003 (descenso 19 %)	7,158±2,006; p=0,003										

Abreviaturas: ECA: estudio aleatorizado controlado, ECP: estimulación cerebral profunda, Y-BOCS: escala obsesivo compulsiva de Yale-Brown, TOC: trastorno obsesivo-compulsivo,

ANEXO E. Artículos excluidos

Revisiones sistemáticas

Estudio	Motivo de exclusión
1. Stroupauer ER, Morris OJ, Soileau KJ, Wiese AD, Quast T, Goodman WK, Sheth SA, Wojcik KD, Guzick AG, Storch EA, Economic Analyses of Obsessive-Compulsive Disorder Interventions: A Systematic Review, <i>Pharmacoeconomics</i> , 2023;41(5):499-527, PMID: 36840747,	Diferente objetivo
2. Suhas S, Malo PK, Kumar V, Issac TG, Chithra NK, Bhaskarapillai B, et al. Treatment strategies for serotonin reuptake inhibitor-resistant obsessive-compulsive disorder: A network meta-analysis of randomized controlled trials, <i>The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry</i> , 2022:1-75,	Mayor alcance
3. Ruan H, Wang Y, Li Z, Tong G, Wang Z, A Systematic Review of Treatment Outcome Predictors in Deep Brain Stimulation for Refractory Obsessive-Compulsive Disorder, <i>Brain Sci</i> , 2022;12(7):936, PMCID: PMC9316868,	Diferente objetivo
4. Mahoney JJ, Koch-Gallup N, Scarisbrick DM, Berry JH, Rezai AR, Deep brain stimulation for psychiatric disorders and behavioral/cognitive-related indications: Review of the literature and implications for treatment, <i>Journal of the neurological sciences</i> , 2022;437:120253,	No incluye datos de estudios individuales,
5. Loh A, Gwun D, Chow CT, Boutet A, Tasserie J, Germann J, Santyr B, Elias G, Yamamoto K, Sarica C, Vetkas A, Zemmar A, Madhavan R, Fasano A, Lozano AM, Probing responses to deep brain stimulation with functional magnetic resonance imaging, <i>Brain Stimul</i> , 2022;15(3):683-694, PMID: 35447378,	Diferente objetivo
6. Abraham ME, Ong V, Gendreau J, Brown NJ, Choi EH, Shlobin NA, et al. Investigating Deep Brain Stimulation of the Habenula: A Review of Clinical Studies. <i>Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society</i> , 2022.	Mayor alcance
7. Kantzanou M, Korfiatis S, Panourias I, Sakas DE, Karalexi MA, Deep Brain Stimulation-Related Surgical Site Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society</i> , 2021.	No incluye datos de estudios individuales,
8. Germann J, Mameli M, Elias GJB, Loh A, Taha A, Gouveia FV, et al. Deep Brain Stimulation of the Habenula: Systematic Review of the Literature and Clinical Trial Registries. <i>Frontiers in psychiatry</i> , 2021;12:730931.	Mayor alcance
9. Bijanki KR, Pathak YJ, Najera RA, Storch EA, Goodman WK, Simpson HB, et al. Defining functional brain networks underlying obsessive-compulsive disorder (OCD) using treatment-induced neuroimaging changes: a systematic review of the literature. <i>Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry</i> , 2021;92(7):776-86.	Diferente objetivo
10. Acevedo N, Bosanac P, Pikoos T, Rossell S, Castle D. Therapeutic Neurostimulation in Obsessive-Compulsive	Mayor alcance

Estudio	Motivo de exclusión
and Related Disorders: A Systematic Review, Brain sciences, 2021;11(7).	
11. Zarzycki MZ, Domitrz I, Stimulation-induced side effects after Deep Brain Stimulation - a systematic review. Acta neuropsychiatrica, 2020;32(2):1-24.	Mayor alcance
12. Ashkan K, Mirza AB, Tambirajoo K, Furlanetti L. Deep brain stimulation in the management of paediatric neuropsychiatric conditions: Current evidence and future directions. European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society, 2021;33:146-58.	Población pediátrica
13. Rapinesi C, Kotzalidis GD, Ferracuti S, Sani G, Girardi P, Casale AD. Brain Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder (OCD): A Systematic Review, Current neuropsychopharmacology, 2019;17(8):787-807.	Mayor alcance
14. Saleh C, Hasler G. Deep brain stimulation for psychiatric disorders: Is there an impact on social functioning? Surgical neurology international, 2017;8:134.	Motivos metodológicos,
15. Hirschtritt ME, Bloch MH, Mathews CA, Obsessive-Compulsive Disorder: Advances in Diagnosis and Treatment, JAMA, 2017;317(13):1358-67,	No incluye datos de estudios individuales,
16. Naesström M, Blomstedt P, Bodlund O, A systematic review of psychiatric indications for deep brain stimulation, with focus on major depressive and obsessive-compulsive disorder. Nordic journal of psychiatry, 2016;70(7):1-9.	Mayor alcance
17. Saleh C, Fontaine D, Deep brain stimulation for psychiatric diseases: what are the risks? Current psychiatry reports. 2015;17(5):33,	Motivos metodológicos,
18. Morishita T, Fayad SM, Goodman WK, Foote KD, Chen D, Peace DA, et al. Surgical neuroanatomy and programming in deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder. Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society, 2014;17(4):312-9; discussion 9.	Diferente objetivo
19. Kohl S, Schönherr DM, Luigjes J, Denys D, Mueller UJ, Lenartz D, et al. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive compulsive disorder: a systematic review. BMC psychiatry, 2014;14(1):214.	Motivos metodológicos,
20. Kisely S, Hall K, Siskind D, Frater J, Olsen S, Crompton D. A meta-analysis of deep brain stimulation for psychiatric disorders. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 2014:93.	Motivos metodológicos,
21. Nangunoori R, Tomycz ND, Quigley M, Oh MY, Whiting DM. Deep brain stimulation for psychiatric diseases: a pooled analysis of published studies employing disease-specific standardized outcome scales. Stereotactic and functional neurosurgery, 2013;91(6):345-54.	Motivos metodológicos,
22. Bergfeld IO, Mantione M, Hoogendoorn ML, Denys D, Cognitive functioning in psychiatric disorders following deep brain stimulation. Brain stimulation, 2013;6(4):532-7.	No, mayor alcance

Estudio	Motivo de exclusión
23. Atmaca M. Somatic treatments excluding psychopharmacology in obsessive-compulsive disorder: a review. Reviews on recent clinical trials, 2013;8(2):119-23.	No incluye datos de estudios individuales,
24. DiFrancesco MF, Halpern CH, Hurtig HH, Baltuch GH, Heuer GG. Pediatric indications for deep brain stimulation. Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery, 2012;28(10):1701-14.	Población pediátrica
25. DiFrancesco MF, Halpern CH, Hurtig HH, Baltuch GH, Heuer GG. Pediatric indications for deep brain stimulation. Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery, 2012;28(10):1701-14.	Motivos metodológicos,
26. Lakhan SE, Callaway E. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder and treatment-resistant depression: systematic review. BMC research notes, 2010;3:60.	Motivos metodológicos,
27. Kuhn J, Gründler TOJ, Lenartz D, Sturm V, Klostorkötter J, Huff W. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. Deutsches Ärzteblatt International, 2010;107(7):105-14.	Motivos metodológicos,
28. Kuhn J, Huff W, Lee SH, Lenartz D, Sturm V, Klosterkötter J. Tiefenhirnstimulation bei psychiatrischen Erkrankungen, Fortschritte der Neurologie. Psychiatrie, 2007;75(8).	Idioma
29. Appleby BS, Duggan PS, Regenbreg A, Rabins PV. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, 2007;22(12):1722-8.	No incluye datos de estudios individuales,
30. Malhi GS, Loo C, Cahill CM, Lagopoulos J, Mitchell P, Sachdev P. "Getting physical": the management of neuropsychiatric disorders using novel physical treatments. Neuropsychiatric disease and treatment, 2006;2(2):165-79.	No incluye datos de estudios individuales,

Estudios primarios

Estudio	Motivo de exclusión
Identificados a través de la matriz de evidencia	
1. Schuurman, PR, Munckhof P, van den D, Bosch DA. Deep brain stimulation in obsessive compulsive disorder: double-blind crossover study. Acta Neurochir 153, 667-761 (2011), https://doi.org/10.1007/s00701-010-0919-8	Abstract congreso
2. Lopes AC, Greenberg BD, Canteras MM, Batistuzzo MC, Hoexter MQ, Gentil AF, et al. Gamma ventral capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry, 2014;71(9):1066-7. Retracted and republished in: JAMA Psychiatry, 2015 Dec;72(12):1258, PMID: 25054836,	Diferente intervención
3. Nuttin BJ, Gabriëls LA, Cosyns PR, Meyerson BA, Andréewitch S, Sunaert SG, et al. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. Neurosurgery, 2008;62(6 Suppl 3):966-77. PMID: 18695582.	Republicación de Nuttin 2003

Estudio	Motivo de exclusión
4. Tyagi H, Apergis-Schoute AM, Akram H, Foltynie T, Limousin P, Drummond LM, et al. A Randomized Trial Directly Comparing Ventral Capsule and Anteromedial Subthalamic Nucleus Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder: Clinical and Imaging Evidence for Dissociable Effects, Focus (Am Psychiatr Publ), 2022 Jan;20(1):160-9. 20105; PMCID: PMC9063594.	Republicación de Tyagi 2019
5. Okun MS, Mann G, Foote KD, Shapira NA, Bowers D, Springer U, et al. Deep brain stimulation in the internal capsule and nucleus accumbens region: responses observed during active and sham programming. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007;78(3):310-4. PMCID: PMC2117652.	No reporta resultados relevantes
6. Polosan M, Droux F, Kibleur A, Chabardes S, Bougerol T, David O, et al. Affective modulation of the associative-limbic subthalamic nucleus: deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. Transl Psychiatry, 2019;9(1):73.PMCID: PMC6361948.	Diferente objetivo
Identificados en la actualización	
1. Welter ML, Alves Dos Santos JF, Clair AH, Lau B, Diallo HM, Fernandez-Vidal S, et al. Deep Brain Stimulation of the Subthalamic, Accumbens, or Caudate Nuclei for Patients With Severe Obsessive-Compulsive Disorder: A Randomized Crossover Controlled Study, Biol Psychiatry, 2021;90(10):e45-7, PMID: 33012521.	Duplicado
2. Mosley PE, Windels F, Morris J, Coyne T, Marsh R, Giorni A, et al. A randomised, double-blind, sham-controlled trial of deep brain stimulation of the bed nucleus of the stria terminalis for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. Transl Psychiatry, 2021;11(1):190. PMCID: PMC8007749.	Duplicado
3. Tyagi H, Apergis-Schoute AM, Akram H, Foltynie T, Limousin P, et al. A Randomized Trial Directly Comparing Ventral Capsule and Anteromedial Subthalamic Nucleus Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder: Clinical and Imaging Evidence for Dissociable Effects Focus (Am Psychiatr Publ), 2022;20(1):160-9. PMCID: PMC9063594.	Duplicado
4. Luyck K, Bervoets C, Deblieck C, Nuttin B, Luyten L. Deep brain stimulation in the bed nucleus of the stria terminalis: A symptom provocation study in patients with obsessive-compulsive disorder. J Psychiatr Res. 2022;151:252-60. PMID: 35512619.	No reporta resultados relevantes
5. Graat I, van Rooijen G, Prinsen J, Bergfeld I, Figeo M, Denys D, et al. Cyclic versus continuous deep brain stimulation in patients with obsessive compulsive disorder: A randomized controlled trial. Brain Stimul. 2023;16(1):82-7. PMID: 36681239.	No incluye grupo comparador sin estimulación, Diferente objetivo (compara ECP cíclica vs continua),

ANEXO F. Tablas complementarias sobre efectividad con la escala y-bocs

Tabla 21: Comparaciones consideradas en los estudios incluidos (anexo F)

Referencia	Línea base (LB)	Estim, simulada off	Estim, on	comparativa LB vs, OFF	comparativa LB vs, ON	comparativa ON vs, OFF	comparativa varias dianas on
Welter 2021 (64)	✓	NO	✓	✓	✓	NO	✓
Mosley 2021 (60)	NO	NO	NO	NO	NO	✓	No aplica
Barcia 2019 (56)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Tyagi 2019 (62)	✓	NO	✓	NO	✓	NO	✓
Luyten 2016 (58)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	No aplica
Goodman 2010 (50)	✓	NO (solo en figura)	NO (solo en figura)	Solo en inspección visual	✓	NO	No aplica
Denys 2010 (57)	✓	✓	✓	NO	NO	✓	No aplica
Mallet 2008 (59)	✓	✓	✓	NO	NO	✓	No aplica
Abelson 2005 (55)	✓	✓	✓	✓	✓	NO	No aplica
Nuttin 2003 (61)	✓	✓	✓	NO	NO	NO	No aplica

Tabla 22: Principales resultados en línea base, estimulación simulada OFF y estimulación ECP ON (anexo F)

Referencia	Línea base	Estim, simulada off	Estim, on
Welter 2021 (64)	M = 33,5 (DT = 4,31)	NO	M = 24,1 (DT = 6,99) M = 24,3 (DT = 6,21) M = 28,4 (DT = 7,65)
Mosley 2021 (60)	NO	NO	NO
Barcia 2019 (56)	Me = 32; M = 32,29 (DT = 5,06); Rango: de 29 a 38	Me = 20; M = 20,85 (DT = 6,57); Rango: de 12 a 29	Me = 24; M = 25 (DT = 5,86); Rango: de 17 a 32 Me = 17; M = 15,43 (DT = 7,5); Rango: de 1 a 24
Tyagi 2019 (62)	M ± SEM (36,17 ± 0,75)	NO	M ± SEM (19,83 ± 4,32) M ± SEM (17,00 ± 3,57) M ± SEM (14,17 ± 3,18) M ± SEM (14,33 ± 1,69)
Luyten 2016 (58)	Me = 35	Me = 32	Me = 20
Goodman 2010 (50)	M = 33,17 (DT = 2,32)	NO (solo en figura)	NO (solo en figura)
Denys 2010 (57)	Grupo 1 ON-OFF: M = 34,2 (DT = 3,6); Grupo 2 OFF-ON: M = 33,4 (DT = 3,6)	Grupo 1 ON-OFF: M = 30,7 (DT = 4,5) Grupo 2 OFF-ON: M = 29,5 (DT = 11,4)	Grupo 1 ON-OFF: M = 25,8 (DT = 9,3) Grupo 2 OFF-ON: M = 17,6 (DT = 10,1)
Mallet 2008 (59)	Grupo 1 ON-OFF: Me = 30 (Rango de 18 a 37) Grupo 2 OFF-ON: Me = 31 (Rango de 21 a 36)	Grupo 1 ON-OFF: Me = 30 (Rango de 18 a 36) Grupo 2 OFF-ON: Me = 26 (Rango de 13 a 36)	Grupo 1 ON-OFF: Me = 19 (Rango de 0 a 28) Grupo 2 OFF-ON: Me = 24 (Rango de 9 a 30)

Referencia	Línea base	Estim, simulada off	Estim, on
Abelson 2005 (55)	M = 32,75 (DT = 5,85) Rango de 26 a 39	M = 29,25 (DT = 6,95)	M = 26,5 (DT = 11,81)
Nuttin 2003 (61)	M = 34,75 (DT = 3,95); Rango de 30 a 38	M = 32,3 (DT = 3,9)	M = 19,8 (DT = 8,00)
TOTAL	Media rango entre: 32,3 y 36,2	Media rango entre: 20,85 y 32,3	Media rango entre: 14,33 y 28,4

Tabla 23: Principales resultados en las comparaciones y dianas terapéuticas (anexo F)

Referencia	Comparativa LB vs, OFF	Comparativa LB vs, ON	Comparativa ON vs, OFF	Comparativa varias dianas on
Welter 2021 (64)	Media marginal estimada [SE] comparada con la línea base: 7,158 [2,006]; p = 0,003	Media marginal estimada comparada con la línea base [SE]: 8,959 [1,955]; p < 0,001 (descenso medio del 25 %) Media marginal estimada comparada con la línea base [SE]: 8,561 [1,945]; p < 0,001 (descenso medio del 22 %) Media marginal estimada comparada con la línea base [SE]: 6,555 [1,855]; p = 0,003 (descenso medio del 19 %)	NO	No existen diferencias significativas (p > 0,10)
Mosley 2021 (60)	NO	NO	DM ON-OFF (a favor de la estimulación ON): 4,9; IC 95 % [0,8-8,9]; t = 2,9; p = 0,025	No aplica
Barcia 2019 (56)	Disminución significativa en comparación con la línea base (Z = -2,366; p = 0,018)	Disminución significativa en comparación con la línea base (Z = -2,120, p = 0,034)	Tendencia a la disminución en comparación con la estimulación simulada (OFF) (Z = -1,859; p = 0,063),	No existen diferencias significativas (Friedman test χ^2 (4) = 5,323; p = 0,256)
Tyagi 2019 (62)	NO	Disminución significativa en comparación con la línea base (p < 0,001) Disminución significativa en comparación con la línea base (p < 0,001)	NO	No existen diferencias significativas (p = 1)
Luyten 2016 (58)	Disminución significativa en comparación con línea base: Test de Friedman: $\chi^2_{(2)} = 25,20$; p < 0,0001, Análisis post-hoc con test de Wilcoxon para muestras pareadas (Z= 2,70; p < 0,017),	Disminución significativa Test de Friedman: $\chi^2_{(2)} = 25,20$; p < 0,0001, Análisis post-hoc con test de Wilcoxon para muestras pareadas (en comparación con línea base: Z= 3,57; p < 0,001),	Disminución significativa Test de Friedman: $\chi^2_{(2)} = 25,20$; p < 0,0001, Análisis post-hoc con test de Wilcoxon para muestras pareadas (en comparación con OFF: Z = 2,98; p < 0,017),	No aplica
Goodman 2010 (50)	Solo en inspección visual	Análisis de varianza para medidas repetidas obtenidas durante los 12 meses de activación en comparación con línea base (F (12,55) = 2,02; p = 0,0392)	NO	No aplica
Denys 2010 (57)	NO	NO	DM Grupo 1 ON-OFF: M = 4,9 (DT = 7,6); IC 95 % [-12,9 a 3,2]; p = 0,18 DM Grupo 2 OFF-ON: M = 11,90 (DT = 9,3); IC 95 % [4,0 a 19,7]; p = 0,009 DM ON/OFF Total: 8,8 (DT = 9,1); IC 95 % [3,6 a 14,1]; p = 0,003	No aplica

Referencia	Comparativa LB vs, OFF	Comparativa LB vs, ON	Comparativa ON vs, OFF	Comparativa varias dianas on
Mallet 2008 (59)	NO	NO	DM Grupo 1 ON-OFF : M = -13; IC 95 % [-23 a -3]; DM Grupo 2 OFF-ON: M = -4; IC 95 % [-12 a 5]; p = 0,01	No aplica
Abelson 2005 (55)	Media del porcentaje de mejora desde la línea base a OFF: 6,8 % (DT = 16,5)	Media del porcentaje de mejora desde la línea base a ON: 19,8 % (DT = 29,8)	NO	No aplica
Nuttin 2003 (61)	NO	NO	NO	No aplica

ANEXO G Estudios en marcha

Referencia	Estado	Fecha: I: inicio, A: última actualización F: fin	País	Número pacientes	Condición	Intervención/ tratamiento	Fase	Dispositivo
1. Development of Adaptive Deep Brain Stimulation for OCD [Internet], 2024 [cited June], Available from: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04281134	Activo, no reclutando	I: 10/2019 A: 04/2025 F: 06/2026	EUA*	3	TOC	Dispositivo: Sistema Summit RC+S Otro: Periodo de discontinuación ciega de un mes:	No aplicable	Summit RC+S System
2. Development of Adaptive Deep Brain Stimulation for OCD (Phase 1a) [Internet], 2024 [cited June], Available from: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03457675	Activo, no reclutando	I: 07/2018 A: 04/2025 F: 06/2026	EUA*	2	TOC	Dispositivo: Implante Activa PC+S DBS para TOC Otro: Periodo de discontinuación ciega de un mes	No aplicable	Activa PC+S DBS implant for OCD
3. Deep Brain Stimulation (DBS) for the Treatment of Refractory Obsessive-compulsive Disorder (OCD) [Internet], 2024 [cited December 19], Available from: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04217408	Activo, no reclutando	I: 09/2019 A: 12/2023 F: 12/2024	Canadá	10	TOC	Dispositivo: ECP	No aplicable	--
4. Brain Recordings in Patients Undergoing Deep Brain Stimulation (DBS) for Severe Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) [Internet], 2024 [cited June 1], Available from: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05915741	Activo, no reclutando	I: 05/2021 A: 07/2025 F: 06/2026	EUA	8	TOC		Observacional	--
5. Phase II Adaptive Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder [Internet], 2024 [cited June 30], Available from: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04806516	Activo, no reclutando	I: 07/2021 A: 08/2025 F: 07/2026	EUA*	5	TOC	Dispositivo: Sistema Summit RC+S con palas ECoG Otro: Periodo de discontinuación ciega de un mes:	No aplicable	Summit RC+S System with ECoG Paddles

Referencia	Estado	Fecha: I: inicio, A: última actualización F: fin	País	Número pacientes	Condición	Intervención/ tratamiento	Fase	Dispositivo
6. Combined Cortical/Subcortical Recording and Stimulation as a Circuit-Oriented Treatment for Obsessive-Compulsive Disorder [Internet], 2025 [cited October 1], Available from: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03184454	Activo, no reclutamiento	I: 10/2019 A: 05/2024 F: 10/2025	EUA*	2	TOC	Dispositivo: Medtronic Percept Deep Brain Stimulation	No aplicable	Medtronic Percept Deep Brain Stimulation
7. Effectiveness of Deep Brain Stimulation for Treating People With Treatment Resistant Obsessive-Compulsive Disorder [Internet], 2018 [cited May 24], Available from: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00640133	Activo, no reclutamiento	I: 03/2008 A: 07/2024 F: 12/2024	EUA*	27	TOC	Dispositivo: Active DBS Dispositivo: Sham DBS	Fase 4	--
8. Deep Brain Stimulation of NAc/ALIC to Prevent Treatment-Refractory Obsessive Compulsive Disorder [Internet], 2018 [cited November], Available from: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02601677	Activo, no reclutamiento	I: 11/2015 A: 11/2015 F: 11/2018	China	10	TOC	Procedimiento: ECP Fármaco: Fluoxetina	No aplicable	--
9. Psychiatric Neurosurgery (PNS) for Obsessive Compulsive Disorder (OCD): A Qualitative Analysis of Patient and Family Member Experiences [Internet], 2016 [cited April], Available from: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02537795	Reclutamiento	I: 08/2015 A: 07/2024 F: 04/2025	Bélgica	40	TOC	Dispositivo: ECP Procedimiento: capsulotomía anterior	Observational	--
10. Deep Brain Stimulation (DBS) for Obsessive Compulsive Disorder (OCD): Improving Targeting Precision [Internet], 2019 [cited December], Available from: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02377375	Reclutamiento	I: 01/2015 A: 04/2025 F: 12/2025	Bélgica	10	TOC	Procedimiento: Micro-assisted technique/ Procedimiento: técnica estándar	No aplicable	--

Referencia	Estado	Fecha: I: inicio, A: última actualización F: fin	País	Número pacientes	Condición	Intervención/ tratamiento	Fase	Dispositivo
11. Deep Brain Stimulation Surgery for the Treatment of Refractory Obsessive-Compulsive Disorder [Internet], 2024 [cited September 1], Available from: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05995951	Reclutamiento	I: 10/2021 A: 04/2025 F: 09/2025	Israel	10	TOC	Dispositivo: ECP Dispositivo: estimulación simulada (Sham-stimulation)	No aplicable	--
12. Efficacy and Safety of Combo-stim Deep Brain Stimulation for Treatment-refractory Mental Disorders [Internet], 2024 [cited December], Available from: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06112067	Reclutamiento	I: 10/2023 A: 05/2025 F: 08/2026	China	18	TOC	Dispositivo: ECP	No aplicable	--
13. European Study of Quality of Life in Resistant OCD Patients Treated by STN DBS [Internet], 2026 [cited July], Available from: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02844049	Reclutamiento	I: 09/2016 A: 11/2023 F: 04/2027	Multicéntrico	60	TOC	Dispositivo: ECP	No aplicable	--
14. Reclaim™ Deep Brain Stimulation (DBS) Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) [Internet], 2030 [cited January 1], Available from: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02773082	Reclutamiento	I: 07/2024 A: 10/2025 F: 01/2030	EUA	50	TOC	Dispositivo: Reclaim™ DBS Therapy	No aplicable	Reclaim™ DBS Therapy
15. SEEG-Guided DBS for OCD [Internet], 2025 [cited March 1], Available from: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05623306	Reclutamiento	I: 04/2023 A: 11/2025 F: 01/2027	EUA*	10	TOC	Dispositivo: Estereoencefalografía PMT (SEEG) Dispositivo: ECP Vercise Genus™ o Sistema de Neuroestimulación PC Percept™	No aplicable	Vercise Genus™ Deep Brain Stimulation (DBS) System

Referencia	Estado	Fecha: I: inicio, A: última actualización F: fin	País	Número pacientes	Condición	Intervención/ tratamiento	Fase	Dispositivo
16. Vincent's S, Deep Brain Stimulation (DBS) in Treatment Refractory Obsessive-Compulsive Disorder (OCD), 2012. https://anzctr.org.au/ACTRN12612001142820.aspx	Reclutamiento	I: 10/2012 A: 04/2019 F: 04/2021	Australia	12	TOC	ECP activa o simulada	ECA, Cegado, Asignación: Cruzado	--
17. Köln U.Characterization of decision-making and action adaptation in obsessive-compulsive disorder and its modulation through deep brain stimulation, 2018. https://drks.de/search/en/trial/DRKS00014670	Reclutamiento	I: 04/2018 A: 06/2018 F:	Alemania	55	TOC	Dispositivo: ECP	Fase: N/A EC no aleatorio; Abierto; Control: Sin tratamiento	--
18. Sciences IUoM, Deep Brain Stimulation for Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder, 2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20161026030510N2	Reclutamiento	I: 08/2019 A :--- F: ---	Irán	5	TOC	Dispositivo: ECP	Fase 2 Aleatorización: N/A, Cegamiento: No cegado, Placebo: No utilizado, Asignación: Única	--
19. Institute QBMR, Deep Brain Stimulation for Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: Understanding the Mechanism of Action, 2023. https://anzctr.org.au/ACTRN12623000500651.aspx	Reclutamiento	I: 05/2023 A: 09/2024 F: 09/2025	Australia	5	TOC	Dispositivo: ECP	ECA Cegado, Cruzado	Medtronic modelo B35200
20. The Efficacy and Safety of ALIC/NAcc-DBS for Treatment-refractory OCD [Internet], 2024 [cited July 30], Available from: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04967560	Completado	I: 07/2021 A: 05/2025 F: 01/2024	China*	60	TOC	Dispositivo: ECP	No aplicable	--
21. Novel Deep Brain Stimulation in Ventral Capsule and Stratum for Refractory Obsessive-Compulsive Disorder [Internet], 2017 [cited October], Available from:	Desconocido	I: 10/2015 A: 12/2016 F: 04/2018	China	8	TOC	Dispositivo: ECP	Fase 2 y 3	--

Referencia	Estado	Fecha: I: inicio, A: última actualización F: fin	País	Número pacientes	Condición	Intervención/ tratamiento	Fase	Dispositivo
https://classic.clinicaltrials.gov/s how/NCT02590445								
22. The Safety and Efficacy of Long-term Treatment of PINS Stimulator System for Patients With Obsessive-Compulsive Disorder [Internet], 2018 [cited December], Available from: https://classic.clinicaltrials.gov/s/how/NCT02253472	Desconocido	I: 12/2016 A: --- F: 12/2018	China	30	TOC	Dispositivo: ECP	Fase 1 temprana	Beijing PINS Medical Co
23. Deep Brain Stimulation of the Bilateral Habenula for Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder [Internet], 2020 [cited February 28], Available from: https://classic.clinicaltrials.gov/s/how/NCT03463590	Desconocido	I: 03/2018 A: --- F: 02/2020	China	6	TOC	Dispositivo: Implantación quirúrgica bilateral de un sistema de ECP en la habenula	No aplicable	--
24. The Efficacy and Mechanism of DBS in VIC and NAcc for Refractory OCD [Internet], 2021 [cited December 31], Available from: https://classic.clinicaltrials.gov/s/how/NCT04228744	Desconocido	I: 01/2020 A: --- F: 01/2022	China	20	TOC	Dispositivo: ECP	No aplicable	--
25. Leuven UZ, Long-term Follow-up in Patients With Deep Brain Stimulation (DBS) for Obsessive Compulsive Disorder (OCD), 2013	Desconocido	2013	Bélgica	30		Dispositivo: ECP	Observacional, prospectiva	--

*multicéntrico

†Francia, Alemania, Suecia y Suiza

Abreviaturas: EUA: Estados Unidos, I: inicio, A: actualización, F: fin, ECP: estimulación cerebral profunda (del inglés: *Deep brain stimulation*), DBS: Deep brain stimulation



AXENCIA GALEGA
DE COÑECEMENTO
EN SAÚDE



Xacobeo
2027