

Radiocirugía estereotáctica para el tratamiento de la epilepsia, el temblor esencial, la enfermedad de Parkinson, la neuralgia del glossofaríngeo y del trigémino. Síntesis de su eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia.

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRODUCTOS DE SALUD (REAES)



Generalitat
de Catalunya

Salut/



Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya

Radiocirugía estereotáctica para el tratamiento de la epilepsia, el temblor esencial, la enfermedad de Parkinson, la neuralgia del glosofaríngeo y del trigémino. Síntesis de su eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Radiocirugía estereotáctica para el tratamiento de la epilepsia, el temblor esencial, la enfermedad de Parkinson y la neuralgia del glossofaríngeo y del trigémino Síntesis de su eficacia efectividad seguridad y eficiencia / Berta Mestre-Lleixà, Claudia Palma-Vásquez, Aleix Rosselló-Gómez, Andreu Gabarrós-Canals, Ignasi Modolell-Farré, Maria-Dolors Estrada-Sabadell, Rosa Maria Vivanco-Hidalgo. Madrid: Ministerio de Sanidad. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. 2022.- 310 p; 24 cm.- (Colección: Informes estudios e investigación / Ministerio de Sanidad Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Radiocirugía estereotáctica 2. Epilepsia 3. Parkinson

I. España. Ministerio de Sanidad II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya

III. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Para citar este informe:

Mestre-Lleixà B, Palma-Vásquez C, Rosselló-Gómez A, Gabarrós-Canals A, Modolell-Farré I, Estrada-Sabadell MD, Vivanco-Hidalgo RM. Radiocirugía estereotáctica para el tratamiento de la epilepsia, el temblor esencial, la enfermedad de Parkinson y la neuralgia del glossofaríngeo y del trigémino Síntesis de su eficacia efectividad seguridad y eficiencia. Madrid: Ministerio de Sanidad. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya: 2022. (Colección: Informes estudios e investigación / Ministerio de Sanidad Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

© 2022 Ministerio de Sanidad

© 2022 Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Editan:

Ministerio de Sanidad

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Corrección: Entitat Autònoma del Diari Oficial i de Publicacions

Maquetación: Área de Comunicación AQUAS

Nipo: en tramitación

Radiocirugía estereotáctica para el tratamiento de la epilepsia, el temblor esencial, la enfermedad de Parkinson, la neuralgia del glosofaríngeo y del trigémino. Síntesis de su eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia

Informes de evaluación de tecnologías sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Información preliminar

Autoría

Berta Mestre Lleixà. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Claudia Palma-Vásquez. (desde septiembre de 2021 hasta febrero de 2022). Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Aleix Rosselló Gómez. Neurocirujano. Hospital Universitari de Bellvitge i Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

Andreu Gabarrós Canals. Neurocirujano. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

Ignasi Modolell i Farré. Radiofísico Hospitalario. Servei de Física Mèdica i Protecció Radiològica. Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

Maria-Dolors Estrada Sabadell. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut, Generalitat de Catalunya; y Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Rosa Maria Vivanco Hidalgo. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Colaboradores

Antoni Parada Martínez. Documentalista. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya y Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Elisa Cuadrado-Godia. Neuróloga del Hospital del Mar de Barcelona. Selección de las variables de resultado a evaluar.

Francesc Valldeoriola Serra. Neurólogo del Hospital Clínic de Barcelona. Selección de las variables de resultado a evaluar.

Irene Navalpotro Gómez. Neuróloga del Hospital del Mar de Barcelona. Selección de las variables de resultado a evaluar.

Lena Huck. En representación de SmartWorking4U. Síntesis de la evidencia del presente informe.

Miguel López-Cuiña. Neurólogo del Parc Sanitari Sant Joan de Déu de Sant Boi de Llobregat (Barcelona). Selección de las variables de resultado a evaluar.

Rafael Toledano Delgado. Neurólogo del Hospital Ramón y Cajal de Madrid. Selección de las variables de resultado a evaluar.

Rosa Breton Romero. En representación de SmartWorking4U. Síntesis de la evidencia del presente informe.

Silvia Paz Ruiz. En representación de SmartWorking4U. Síntesis de la evidencia del presente informe.

Coordinación

Coordinación técnica: Berta Mestre Lleixà. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Rita Reig Viader (soporte en la coordinación técnica en fases iniciales del informe). Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Supervisión metodológica: Maria-Dolors Estrada Sabadell. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut, Generalitat de Catalunya y Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Supervisión científica: Rosa Maria Vivanco Hidalgo. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Coordinación técnico-administrativa: Lidia Blanco Silvente (hasta noviembre 2021) y **Roland Pastells Peiró** (desde noviembre 2021) Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya

Agradecimientos

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya agradece a **Kita Sallabanda Diaz**, neurocirujano, y a **José Miguel Delgado**, radiofísico hospitalario, su colaboración y los comentarios aportados. Ambos, en representación de la Sociedad Española de Radiocirugía.

Declaración de conflictos de interés

Las personas autoras, colaboradoras, coordinadoras y revisoras externas de este informe declaran que no tienen conflictos de interés que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Este documento ha sido realizado por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan Anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 4 de marzo de 2019, conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 13 de diciembre de 2019.

ÍNDICE

RESUMEN	21
ENGLISH ABSTRACT	25
RESUM EN CATALÀ	27
1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	31
2. INTRODUCCIÓN	33
2.1 Descripción del problema de salud	33
2.2 Descripción y características técnicas de la tecnología de estudio	34
3. METODOLOGÍA	37
3.1 Criterios de selección de estudios	37
3.2 Estrategia de la búsqueda	40
3.3 Síntesis de la evidencia	40
3.4 Valoración de la calidad de la evidencia	41
4. RESULTADOS: EPILEPSIA REFRACTARIA	43
4.1 Descripción de la evidencia científica disponible	43
4.2 Resultados clínicos	49
4.3 Estudios en marcha	61
4.4 Eficiencia	61
4.5 Síntesis de resultados de eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia de la radiocirugía estereotáctica: epilepsia farmacorresistente	63
5. RESULTADOS: TEMBLOR ESENCIAL FARMACORRESISTENTE	69
5.1 Descripción de la evidencia científica disponible	69
5.2 Resultados clínicos	75
5.3 Estudios en marcha	87

5.4. Eficiencia	87
5.5 Síntesis de resultados de eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia de la radiocirugía estereotáctica: temblor esencial farmacorresistente	88
6. RESULTADOS: TEMBLOR FARMACORRESISTENTE POR ENFERMEDAD DE PARKINSON	95
6.1 Descripción de la evidencia científica disponible	95
6.2 Resultados clínicos	101
6.3 Estudios en marcha	113
6.4 Eficiencia	113
6.5. Síntesis de resultados de eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia de la radiocirugía estereotáctica: temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson	113
7. RESULTADOS: NEURALGIAS FARMACORRESISTENTES	119
7.1 Descripción de la evidencia científica disponible	119
7.2 Resultados clínicos	135
7.3 Estudios en marcha	197
7.4 Eficiencia	197
7.5 Síntesis de resultados de eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia de la radiocirugía estereotáctica en neuralgias farmacorresistentes	199
7.6 Necesidades de investigación futura	213
8. DISCUSIÓN	215
8.1 Epilepsia refractaria	215
8.2 Temblor esencial	215
8.3 Temblor por enfermedad de Parkinson	216
8.4 Neuralgia del glossofaríngeo	216
8.5 Neuralgia del trigémino	216
9. CONCLUSIONES	219
9.1 Conclusiones generales	219
9.2 Conclusiones por indicación	219
10. RECOMENDACIONES	221

11. ANEXOS	223
Anexo 1. Variables de priorización - Epilepsia refractaria	223
Anexo 2. Variables de priorización - Temblor esencial.....	223
Anexo 3. Variables de priorización - Enfermedad de Parkinson	224
Anexo 4. Variables de priorización – Neuralgias	224
Anexo 5. Estrategia de búsqueda definida por la AQuAS para radiocirugía estereotáctica en epilepsia refractaria	225
Anexo 6. Listado de publicaciones excluidas a texto completo y motivo de exclusión de radiocirugía estereotáctica en epilepsia refractaria	226
Anexo 7. Listado de publicaciones excluidas y motivo de exclusión de radiocirugía estereotáctica en epilepsia refractaria.....	227
Anexo 8. Listado de publicaciones excluidas y motivo de exclusión de radiocirugía estereotáctica en epilepsia refractaria.....	227
Anexo 9. Calidad metodológica de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis en radiocirugía estereotáctica en epilepsia refractaria: AMSTAR (24).....	230
Anexo 10. Riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados en radiocirugía estereotáctica en epilepsia refractaria de la Colaboración Cochrane (25)	231
Anexo 11. Calidad metodológica de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en epilepsia refractaria (OSTEBA) (26)	232
Anexo 12. Riesgo de sesgo de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en epilepsia refractaria (ACROBAT-NRSI) (207).....	233
Anexo 13. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios económicos en radiocirugía estereotáctica en epilepsia refractaria (27).....	234
Anexo 14. Estrategia de búsqueda definida por la AQuAS para radiocirugía estereotáctica en temblor esencial farmacorresistente	236
Anexo 15. Listado de publicaciones excluidas y motivo de exclusión de radiocirugía estereotáctica en temblor esencial farmacorresistente	237
Anexo 16. Listado de publicaciones excluidas y motivo de exclusión de radiocirugía estereotáctica en temblor esencial farmacorresistente	238
Anexo 17. Listado de publicaciones excluidas y motivo de exclusión de radiocirugía estereotáctica en temblor esencial farmacorresistente	239
Anexo 18. Calidad metodológica de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis en radiocirugía estereotáctica en temblor esencial farmacorresistente: AMSTAR (24).....	241
Anexo 19. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en temblor esencial farmacorresistente (OSTEBA) (26).....	242
Anexo 20. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en temblor esencial farmacorresistente (ACROBAT-NRSI) (Sterne <i>et al.</i> , 2016)...	244

Anexo 21. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios económicos en radiocirugía estereotáctica en temblor esencial farmacorresistente (27)	246
Anexo 22. Estrategia de búsqueda definida por la AQuAS para radiocirugía estereotáctica en temblor farmacorresistente para la enfermedad de Parkinson.....	248
Anexo 23. Listado de publicaciones excluidas y motivo de exclusión de radiocirugía estereotáctica en temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson	249
Anexo 24. Listado de publicaciones excluidas y motivo de exclusión de radiocirugía estereotáctica en temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson	250
Anexo 25. Listado de publicaciones excluidas y motivo de exclusión de radiocirugía estereotáctica en temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson	251
Anexo 26. Calidad metodológica de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis en radiocirugía estereotáctica en temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson: AMSTAR (24).....	253
Anexo 27. Calidad metodológica de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson (OSTEBA) (26).....	254
Anexo 28. Riesgo de sesgo de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson (ACROBAT-NRSI) (Sterne <i>et al.</i> , 2016).....	257
Anexo 29. Estrategia de búsqueda definida por la AQuAS para radiocirugía estereotáctica en las neuralgias	260
Anexo 30. Listado de publicaciones excluidas y motivo de exclusión de radiocirugía estereotáctica en neuralgias.....	261
Anexo 31. Listado de publicaciones excluidas en el informe y motivo de exclusión de radiocirugía estereotáctica en neuralgias del trigémino	262
Anexo 32. Listado de publicaciones excluidas en el informe y motivo de exclusión de radiocirugía estereotáctica en neuralgias del trigémino	262
Anexo 33. Calidad metodológica de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis en radiocirugía estereotáctica en neuralgias: AMSTAR (24)	263
Anexo 34. Calidad metodológica de ensayos clínicos aleatorizados en radiocirugía estereotáctica en neuralgias de la Colaboración Cochrane (25)	264
Anexo 35. Calidad metodológica de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgia del glosofaríngeo y del trigémino farmacorresistente (OSTEBA) (26).....	265
Anexo 35 (continuación). Calidad metodológica de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgia del glosofaríngeo y del trigémino farmacorresistente (OSTEBA) (26).....	267
Anexo 35 (continuación). Calidad metodológica de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgia del glosofaríngeo y del trigémino farmacorresistente (OSTEBA) (26).....	269
Anexo 35 (continuación). Calidad metodológica de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgia del glosofaríngeo y del trigémino farmacorresistente (OSTEBA) (26).....	271
Anexo 35 (continuación). Calidad metodológica de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgia del glosofaríngeo y del trigémino farmacorresistente (OSTEBA) (26).....	274

Anexo 35 (continuación). Calidad metodológica de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgia del glossofaríngeo y del trigémino farmacorresistente (OSTEBA) (26)	276
Anexo 35 (continuación). Calidad metodológica de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgia del glossofaríngeo y del trigémino farmacorresistente (OSTEBA) (26)	278
Anexo 36. Riesgo de sesgo de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgias del glossofaríngeo y del trigémino (ACROBAT-NRSI) (207)	279
Anexo 36 (continuación). Riesgo de sesgo de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgias del glossofaríngeo y del trigémino (ACROBAT-NRSI) (207)	281
Anexo 36 (continuación). Riesgo de sesgo de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgias del glossofaríngeo y del trigémino (ACROBAT-NRSI) (207)	282
Anexo 36 (continuación). Riesgo de sesgo de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgias del glossofaríngeo y del trigémino (ACROBAT-NRSI) (207)	283
Anexo 36 (continuación). Riesgo de sesgo de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgias del glossofaríngeo y del trigémino (ACROBAT-NRSI) (207)	285
Anexo 36 (continuación). Riesgo de sesgo de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgias del glossofaríngeo y del trigémino (ACROBAT-NRSI) (207)	287
Anexo 36 (continuación). Riesgo de sesgo de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgias del glossofaríngeo y del trigémino (ACROBAT-NRSI) (207)	289
Anexo 37. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios económicos (27)	290
12. REFERENCIAS	295

Índice de figuras

Figura 1. PRISMA: diagrama de selección de artículos en epilepsia refractaria.....	44
Figura 2. PRISMA: diagrama de selección de artículos en temblor esencial.....	70
Figura 3. PRISMA: diagrama de selección de artículos para la enfermedad de Parkinson.....	96
Figura 4. PRISMA: diagrama de selección de artículos en la neuralgia del glossofaríngeo y del trigémino.....	120

Índice de tablas

Tabla 1. Pregunta de investigación para la epilepsia.....	37
Tabla 2. Pregunta de investigación para la enfermedad de Parkinson.....	37
Tabla 3. Pregunta de investigación para el temblor esencial.....	38
Tabla 4. Pregunta de investigación para la neuralgia del trigémino y glossofaríngea.....	38
Tabla 5. PICOD: descripción de la población, intervención, grupo de comparación, variables de resultados (outcomes) y diseño de los estudios incluidos y relativos a radiocirugía estereotáctica en epilepsia farmacorresistente.....	47
Tabla 6. Características de los estudios y resultados de eficacia de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica en epilepsia farmacorresistente.....	51
Tabla 7. Perfil GRADE de las publicaciones incluidas relativas a epilepsia farmacorresistente.....	54
Tabla 8. Características de los estudios y eventos adversos derivados de la intervención de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica en epilepsia farmacorresistente.....	59
Tabla 9. PICOD: descripción de la población, intervención, grupo de comparación, variables de resultados (outcomes) y diseño de los estudios económicos revisados de SRS en epilepsia farmacorresistente.....	61
Tabla 10. Costes directos e indirectos estimados en US\$ para la LTA y para la SRS en pacientes con epilepsia farmacorresistente (45).....	62
Tabla 11. Marco de la evidencia a la decisión (EtD) de la epilepsia.....	63
Tabla 12. PICOD: descripción de la población, intervención, grupo de comparación, variables de resultados (outcomes) y diseño de los estudios incluidos y relativos a radiocirugía estereotáctica en temblor esencial farmacorresistente.....	73
Tabla 13. Características de los estudios y resultados de eficacia de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica en temblor esencial farmacorresistente.....	78
Tabla 14. Perfil GRADE de las publicaciones incluidas relativas a temblor esencial farmacorresistente.....	78
Tabla 15. Características de los estudios y eventos adversos derivados de la intervención de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica en temblor esencial y asociado a la enfermedad de Parkinson farmacorresistente.....	85
Tabla 16. PICOD: descripción de la población, intervención, grupo de comparación, variables de resultados (outcomes) y diseño de los estudios económicos revisados en temblor esencial farmacorresistente.....	87
Tabla 17. Costes medios de la SRS, del MRgFUS y de la DBS en US\$ en el 2016.....	88
Tabla 18. Marco de la evidencia a la decisión (EtD) del temblor esencial.....	89

Tabla 19. PICOD: descripción de la población, intervención, grupo de comparación, variables de resultados (outcomes) y diseño de los estudios revisados en temblor farmacorresistente debido a la enfermedad de Parkinson y otras etiologías	99
Tabla 20. Características de los estudios y resultados de eficacia de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica en el tratamiento del temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson y otras etiologías	103
Tabla 21. Perfil GRADE de las publicaciones incluidas relativas a temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson y otras etiologías	108
Tabla 22. Características de los estudios y eventos adversos derivados de la intervención de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica en el tratamiento del temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson y	110
Tabla 23. Marco de la evidencia a la decisión (EtD) del temblor parkinsoniano	113
Tabla 24. PICOD: descripción de la población, intervención, grupo de comparación, variables de resultados (outcomes) y diseño de los estudios incluidos y relativos a la radiocirugía estereotáctica en neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente	124
Tabla 25. PICOD: descripción de la población, intervención, grupo de comparación, variables de resultados (outcomes) y diseño de los estudios incluidos y relativos a la radiocirugía estereotáctica en neuralgia del trigémino farmacorresistente frente a la MVD	125
Tabla 26. PICOD: descripción de la población, intervención, grupo de comparación, variables de resultados (outcomes) y diseño de los estudios incluidos y relativos a radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC) en neuralgia del trigémino farmacorres	128
Tabla 27. PICOD: descripción de la población, intervención, grupo de comparación, variables de resultados (outcomes) y diseño de los estudios incluidos y relativos a radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife en neuralgia del trigémino farmacorresistente	130
Tabla 28. Características de los estudios y resultados de eficacia de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica en la neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente .	136
Tabla 29. Perfil GRADE de las publicaciones incluidas relativas a neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente	140
Tabla 30. Características de los estudios y resultados de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica en neuralgia del trigémino farmacorresistente frente a la MVD	145
Tabla 31. Perfil GRADE de las publicaciones incluidas relativas a radiocirugía estereotáctica en neuralgia del trigémino farmacorresistente frente a la MVD	151
Tabla 32. Características de los estudios y resultados de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC) en neuralgia del trigémino farmacorresistente	156
Tabla 33. Perfil GRADE de las publicaciones incluidas relativas a radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC) en neuralgia del trigémino farmacorresistente	159
Tabla 34. Características de los estudios y resultados de eficacia de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife en neuralgia del trigémino farmacorresistente	165
Tabla 35. Perfil GRADE de las publicaciones incluidas relativas a radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife en neuralgia del trigémino farmacorresistente (sin comparador).....	174
Tabla 36. Características de los estudios y eventos adversos derivados de la intervención de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica en neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente	178
Tabla 37. Características de los estudios y eventos adversos derivados de la intervención de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica en neuralgia del trigémino farmacorresistente frente a la MVD.....	182
Tabla 38. Características de los estudios y eventos adversos derivados de la intervención de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC) en neuralgia del trigémino farmacorresistente	187
Tabla 39. Características de los estudios y eventos adversos derivados de la intervención de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife en neuralgia del trigémino farmacorresistente	190
Tabla 40. PICOD: descripción de la población, intervención, grupo de comparación, variables de resultados (outcomes) y diseño de los estudios económicos incluidos referidos a radiocirugía estereotáctica para el tratamiento de las neuralgias del trigémino fármaco.....	198
Tabla 41. Coste-efectividad de la radiocirugía estereotáctica en el tratamiento de las neuralgias del trigémino farmacorresistente	199

Tabla 42. Marco de la evidencia a la decisión (EtD) de la neuralgia del glossofaríngeo	199
Tabla 43. Marco de la evidencia a la decisión (EtD) de la neuralgia del trigémino	205

Abreviaturas

ACROBAT-NRSI: Risk of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions

AMSTAR: A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews

BNI: Instituto Neurológico Barrow

CE: Crisis epilépticas

CRST: Clinical Rating Scale for Tremor

CT: Tomografía computarizada

DB: Determinación basal

DBS: Deep Brain Stimulation

DE: Desviación estándar

EEUU: Estados Unidos

EtD: Evidence to Decision

FAE: Fármacos antiepilépticos

FTM: Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale

GKR: Gamma knife rhizotomy

GKRS: Gamma Knife Radiosurgery

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HIFU: High-Intensity Focused Ultrasound

IOT: Intubación orotraqueal

KPS: Karnofsky Performance Status

LINAC: Linear Accelerator

LTA: Lobectomía temporal anterior

MMSE: Mini-Mental State Examination

MRgFUS: Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound

MVD: Microvascular Decompression

NA: No aplica

NP: No procede

NR: No reportado

NT: Neuralgia del trigémino

PBC: Percutaneous Balloon Compression

OSTEBA: Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco

QOLIE: Quality of Life Inventory in Epilepsy

RFR: Radiofrequency rhizotomy

SEN: Sociedad Española de Neurología

SN: Sección del nervio

SRS: Stereotactic Radiosurgery

TE: Temblor esencial

TI: Tasa de incidencia

TIL: Termoterapia intersticial inducida por láser guiado

TMT: Trail Making Test

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

U\$: Dólares americano

Resumen

Introducción: la radiocirugía estereotáctica cerebral es una forma de radioterapia en la que se administran, en una única sesión, altas dosis de radiación sobre zonas pequeñas del cerebro con el objetivo de alterar la función de estructuras craneales anormales que son difíciles o riesgosas de alcanzar con otros métodos. La radiocirugía estereotáctica es un procedimiento ambulatorio, mínimamente invasivo y que no requiere el uso de anestesia general.

Si bien la radiocirugía estereotáctica es más conocida por su uso oncológico, también tiene aplicación en trastornos no tumorales. El uso de la radiocirugía estereotáctica en trastornos del movimiento, las neuralgias, la epilepsia, los trastornos psiquiátricos y el dolor no neurálgico es conocido como radiocirugía funcional. Al tratarse de patologías menos frecuentes, se dispone de pocas revisiones y ensayos clínicos.

El objetivo del presente informe es evaluar la seguridad, la eficacia, la efectividad clínica y el coste-efectividad de la radiocirugía estereotáctica frente al tratamiento habitual para la epilepsia, el temblor esencial, el temblor asociado a la enfermedad de Parkinson y las neuralgias del glosofaríngeo y del trigémino, cuando estas patologías son farmacorresistentes/refractarias.

Metodología: para la realización de este informe, se llevó a cabo una revisión sistemática de la evidencia científica entre los años 2010 y 2020, a través de la cual valorar la inclusión de la radiocirugía estereotáctica para el tratamiento de la epilepsia, el temblor esencial, el temblor asociado a la enfermedad de Parkinson y las neuralgias del glosofaríngeo y del trigémino cuando son refractarias al tratamiento habitual. Para dar respuesta, se siguieron las recomendaciones para cada indicación según el marco GRADE para la toma de decisiones (EtD - Evidence to Decision).

Se realizaron búsquedas de estudios según cada patología a través de PubMed, Cochrane Library, Scopus y INAHTA Database. También se buscaron protocolos de ensayos clínicos aleatorizados o estudios observacionales publicados en PubMed o Scopus para cada una de las indicaciones incluidas, así como también en la base de datos ClinicalTrials.gov, especializada en el registro de ensayos clínicos en marcha. Además, se revisó manualmente la bibliografía citada de las revisiones sistemáticas y de los metaanálisis incluidos. Se seleccionaron los documentos publicados en inglés, castellano o catalán.

Se excluyeron los estudios realizados en animales, la literatura gris y aquellos sin acceso completo. Respecto del diseño, se excluyeron revisiones narrativas.

La población de los estudios seleccionada fueron adultos (>18 años), con diagnóstico de epilepsia, temblor esencial, temblor por enfermedad de Parkinson o neuralgias del glosofaríngeo y del trigémino, siempre que fueran refractarias al tratamiento habitual. La intervención consistió en la radiocirugía funcional a través de Gamma Knife o de acelerador lineal. El comparador fue cualquier tipo de tratamiento, sea este farmacológico o sea la cirugía. Las variables de resultado fueron predefinidas a partir de una revisión de la literatura preliminar y fueron priorizadas por un grupo de 6 expertos clínicos. Se seleccionaron aquellas consideradas como de importancia crítica para la toma de decisiones (puntuaciones promedio entre 7 y 9 según GRADE).

La síntesis de evidencia y los resultados se presentan de forma diferenciada para cada patología incluida a través de las plantillas GRADE. La valoración de calidad de los estudios incluidos es detallada y se presentan los resultados según variables en relación con la efectividad y seguridad. Para las revisiones sistemáticas y los metaanálisis incluidos se valoró la calidad con la herramienta AMSTAR. Para los ensayos clínicos aleatorizados y controlados se ha utilizado la herramienta de la Colaboración Cochrane de evaluación del riesgo de sesgo. Para los estudios observacionales se ha utilizado la plantilla de lectura crítica para series de casos del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA) y la herramienta Risk of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI). Por último, la valoración de la calidad de la evidencia de los estudios económicos se ha llevado a cabo con la herramienta "Instrumento para la Evaluación de la Calidad de los Análisis Económicos en la Evaluación de Tecnologías Sanitarias".

Resultados: en cuanto a la epilepsia refractaria, se incluyeron 10 estudios. La variable de resultado principal consistió en la disminución de la frecuencia de las crisis epilépticas medida con la escala de Engel y las variables secundarias fueron la función cognitiva, la capacidad para conducir y la calidad de vida en pacientes con epilepsia. De acuerdo con la evidencia revisada, la disminución de la frecuencia de las crisis epilépticas con la radiocirugía funcional se consigue en un 30% de los pacientes tras un mínimo de 2 años de seguimiento. Los porcentajes de

pacientes con disminución de las crisis epilépticas fueron más altos entre los individuos con epilepsia farmacorresistente por el lóbulo temporal mesial frente a la proporción más pequeña de pacientes con epilepsia farmacorresistente por hamartoma hipotalámico. No obstante, el número de pacientes en los que se consigue la disminución de las crisis epilépticas, entendido como resolución o disminución significativa de la frecuencia, es muy variable entre las publicaciones debido a la disparidad de los tamaños de las muestras y la duración del seguimiento. La valoración de la función cognitiva se identificó en un estudio observacional donde mejoró a lo largo de los 2 años de seguimiento tras recibir la intervención. Por su parte, la calidad de vida, identificada en 3 estudios, medida con el cuestionario QOLIE-89, indicó que mejoró en todos los pacientes con disminución de las crisis epilépticas, con una diferencia media de $16,11 \pm 3,94$ puntos a los 36 meses desde la valoración basal.

En el diagnóstico de temblor esencial farmacorresistente se incluyeron 12 estudios. La variable de resultado principal consistió en la gravedad del temblor pre- y post-intervención a través de las escalas Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (FTM) y Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Las variables secundarias fueron calidad de vida y capacidad para realizar las actividades de la vida diaria en función de la evolución del temblor. Según la evidencia, la ablación por radiocirugía del núcleo ventral intermedio mostró reducciones medias de temblor; más concretamente, el temblor desapareció en el 31% de los casos con un tiempo de respuesta entre semanas y meses. Además, en el 22%, 26% y 21% de los casos hubo una respuesta excelente, buena y moderada a la intervención. La calidad de vida por lo general mejoró, así como la capacidad de desarrollar las actividades de la vida cotidiana.

En el diagnóstico de temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson se incluyeron 14 estudios. La variable de resultado principal consistió en la gravedad del temblor pre- y post-intervención a través de las escalas Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (FTM) y Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Las variables secundarias fueron calidad de vida a través de las escalas KPS y EVA EuroQoL-5D. De acuerdo con la evidencia revisada, tras una radiocirugía (talamotomía) estereotáctica hay una mejora del temblor. A su vez se evidenció una mejora tanto en la calidad de vida como en el desarrollo de las actividades de la vida cotidiana.

Por último, en el diagnóstico de las neuralgias farmacorresistentes se identificaron 59 estudios incluidos. Para la neuralgia del trigémino, la variable de resultado principal consistió en la intensidad del dolor facial, y las variables secundarias fueron las alteraciones de la sensibilidad facial, las alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado y el consumo de fármacos para diferentes síntomas. La evidencia indicó que aproximadamente un 85% de los pacientes consiguieron un alivio completo del dolor tras la intervención con o sin el uso de medicamentos. A partir del segundo año se observó el alivio completo del dolor entre el 50%-65% de los pacientes. La funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes mejoró, al igual que mejoró la sensibilidad facial.

Conclusiones: los resultados de los estudios incluidos en el presente informe para la epilepsia refractaria respecto al tratamiento habitual muestran que el tratamiento con radiocirugía estereotáctica (SRS) genera un control satisfactorio de las crisis epilépticas. Estos beneficios pueden depender según la etiología de la epilepsia, el tiempo de observación o el seguimiento del paciente tras la intervención.

En cuanto a los resultados de eficacia/efectividad de la SRS que muestran los estudios incluidos en el presente informe para el temblor esencial, los beneficios de la intervención dependen de la localización anatómica donde se aplique, de la dosis y del seguimiento de los pacientes postintervención, pero en general se muestran algunos resultados favorables en relación con la variable del temblor y con la calidad de vida.

Por su parte, la evidencia para el temblor relacionado con la enfermedad de Parkinson únicamente contempla la intervención con Gamma Knife, y se muestran resultados favorables en relación con el temblor.

Por último, respecto de la neuralgia del trigémino, la evidencia indica resultados favorables a corto plazo en relación con el dolor tras la intervención con Gamma Knife. Sin embargo, cuando se compara a largo plazo con el tratamiento habitual, hay más recurrencia del dolor tras la intervención.

Sin embargo, la evaluación de la calidad de la evidencia de los estudios evaluados para todas las patologías determinó que ésta era entre baja y de media calidad, con un alto riesgo de sesgo de los estudios incluidos debido principalmente a tamaños de muestra pequeños y a la ausencia de comparadores.

Por lo tanto, la evidencia disponible se considera que es insuficiente para establecer la aceptabilidad en la incorporación en el Sistema Nacional de Salud (SNS).

Recomendaciones:

- Se recomienda la inclusión de la radiocirugía estereotáctica (SRS) para la epilepsia refractaria al tratamiento habitual, el temblor esencial y el temblor secundario a la enfermedad de Parkinson farmacorresistente, vinculada a estudio de monitorización de la misma.
- Se recomienda posponer la decisión de incluir la radiocirugía estereotáctica (SRS) para el tratamiento de la neuralgia del glossofaríngeo.
- Se recomienda la inclusión de la radiocirugía estereotáctica (SRS) para el tratamiento de la neuralgia del trigémino, vinculada a estudio de monitorización de la misma.

English abstract

Introduction: stereotactic brain radiosurgery is a form of radiation therapy in which high doses of radiation are administered in a single session to small areas of the brain in order to alter the function of abnormal cranial structures that are difficult or risky to reach with other methods. Stereotactic radiosurgery is an outpatient, minimally invasive procedure that does not require the use of general anesthesia.

Although stereotactic radiosurgery is best known for its oncologic use, it can also be applied to non-tumorous disorders. The use of stereotactic radiosurgery in movement disorders, neuralgia, epilepsy, psychiatric disorders and non-neuralgic pain is known as functional radiosurgery. As these are less common pathologies, few reviews and clinical trials are available.

The aim of this report is to evaluate the safety, efficacy, clinical effectiveness and cost-effectiveness of stereotactic radiosurgery versus standard treatment for epilepsy, essential tremor, tremor associated with Parkinson's disease, and glossopharyngeal and trigeminal neuralgias, when these pathologies are drug-resistant/refractory.

Methodology: for this report, a systematic review of the scientific evidence from 2010 to 2020 was carried out to evaluate the inclusion of stereotactic radiosurgery in the treatment of epilepsy, essential tremor, tremor associated with Parkinson's disease, and glossopharyngeal and trigeminal neuralgias when they are refractory to the usual treatment. The recommendations for each indication according to the GRADE framework for decision making (EtD-Evidence to Decision) were followed to find answers.

We searched for studies according to each pathology through PubMed, the Cochrane library, Scopus and INAHTA Database. We also searched for protocols of randomized clinical trials or observational studies published in PubMed or Scopus for each of the indications included, as well as in the clinicaltrials.gov database, which specializes in registering ongoing clinical trials. In addition, we manually reviewed the literature cited from the included systematic reviews and meta-analyses.

Documents published in English, Spanish or Catalan were selected. Animal studies, grey literature and those without full access were excluded. Regarding design, narrative reviews were excluded.

The study population selected were adults (>18 years), with a diagnosis of epilepsy, essential tremor, tremor due to Parkinson's disease, or glossopharyngeal and trigeminal neuralgias, provided that they were refractory to the usual treatment. The intervention consisted of functional radiosurgery through Gamma Knife or linear accelerator. The comparator was any type of treatment, whether pharmacological or surgical. Outcome variables were predefined from a preliminary literature review and were prioritized by a group of 6 clinical experts. Those considered to be of critical importance for decision making (average scores between 7 and 9 according to GRADE) were selected.

Summaries of the evidence and results were presented in a distinct way for each pathology included through the GRADE templates. The quality assessment of the included studies is described, and the results are presented according to variables related to effectiveness and safety. For the systematic reviews and meta-analyses included, quality was assessed with the AMSTAR tool. For randomized, controlled clinical trials, the Cochrane Collaboration's risk of bias assessment tool was used. For observational studies, the critical reading template for case series from the Basque Country Health Technology Assessment Service (OSTEBA) and the Risk of Bias Assessment Tool for non-randomized studies of interventions (ACROBAT-NRSI) were used. Finally, the quality assessment of the evidence from the economic studies was carried out with the tool "Tool for Evaluating the Quality of Economic Analyses in Health Technology Assessment".

Results: for refractory epilepsy, 10 studies were included. The primary outcome variable consisted of the decrease in seizure frequency measured with the Engel scale and the secondary variables were cognitive function, driving ability and quality of life in patients with epilepsy. According to the evidence reviewed, a decrease in seizure frequency with functional radiosurgery was achieved in 30% of patients after a minimum of 2 years of follow-up. The percentages of patients with seizure reduction were higher among individuals with drug-resistant epilepsy due to mesial temporal lobe versus the smaller proportion of patients with drug-resistant epilepsy due to hypothalamic hamartoma. However, the number of patients in whom seizure reduction is achieved, understood as resolution or significant decrease in frequency, is highly variable among publications due to disparity in sample sizes and duration of follow-up. Cognitive function assessment was identified in an observational study where it improved over the 2-year follow-up after receiving the intervention. In turn, quality of life, identified in 3 studies, measured

with the QOLIE-89 questionnaire, indicated that it improved in all patients with a decrease in seizures, with a mean difference of 16.11 ± 3.94 points at 36 months from the baseline assessment.

Twelve studies were included in the diagnosis of drug-resistant essential tremor. The primary outcome variable consisted of pre- and post-intervention tremor severity using the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (FTM) and the Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS). Secondary variables were quality of life and ability to perform activities of daily living as a function of tremor progression. According to the evidence, radiosurgical ablation of the ventral intermediate nucleus showed average tremor reductions, more specifically, tremor disappeared in 31% of cases with a response time between weeks and months. In addition, in 22%, 26% and 21% of the cases there was an excellent, good and moderate response to the intervention. Quality of life generally improved, as did the ability to carry out activities of daily living.

Fourteen studies were included in the diagnosis of drug-resistant tremor due to Parkinson's disease. The primary outcome variable consisted of pre- and post-intervention tremor severity using the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (FTM) and the Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS). The secondary variables were quality of life using the KPS and EVA EuroQoL-5D scales. According to the evidence reviewed, after stereotactic radiosurgery (thalamotomy) there was an improvement in tremor. At the same time, there was evidence of an improvement in the quality of life and in the development of daily life activities.

Finally, 59 of the studies included were identified in the diagnosis of drug-resistant neuralgias. For trigeminal neuralgia, the main outcome variable consisted of intensity of facial pain and the secondary variables were alterations in facial sensitivity, motor alterations of the musculature innervated by the affected nerve, and drug consumption for different symptoms. The evidence indicated that approximately 85% of patients achieved complete pain relief after surgery with or without the use of medication. After the second year, complete pain relief was observed in 50–65% of patients. The patients' functionality and quality of life improved, as did the improvement in facial sensitivity.

Conclusions: the results of the studies included in this report for epilepsy refractory to standard treatment show that treatment with stereotactic radiosurgery (SRS) generates satisfactory seizure control. These benefits may depend on the etiology of the epilepsy, the observation time, or the follow-up of the patient after the intervention.

Regarding the efficacy/effectiveness results of SRS shown by the studies included in the present report for essential tremor, the benefits of the intervention depend on the anatomical location where it is applied, the dose and the post-intervention follow-up of patients, but in general some favorable results are shown in relation to the tremor variable and quality of life.

On the other hand, the evidence for Parkinson's disease-related tremor only contemplates Gamma Knife intervention and shows favorable results in relation to tremor.

Finally, with respect to trigeminal neuralgia, the evidence indicates favorable short-term results in relation to pain after Gamma Knife surgery. However, when compared over the long term with the regular treatment, there is more recurrence of pain after the intervention.

Nevertheless, assessment of the quality of the evidence from the studies assessed for all pathologies, determined that it was of low to medium quality, with a high risk of bias in the included studies mainly due to small sample sizes and the absence of comparators.

Therefore, the available evidence is considered insufficient to establish acceptability for incorporation into the National Health System.

Recommendations:

- The inclusion of stereotactic radiosurgery (SRS) is recommended for epilepsy refractory to usual treatment, essential tremor and tremor secondary to drug-resistant Parkinson's disease, linked to monitoring study of the same.
- We recommend postponing the decision to include stereotactic radiosurgery (SRS) for the treatment of glossopharyngeal neuralgia.
- The inclusion of stereotactic radiosurgery (SRS) is recommended for the treatment of trigeminal neuralgia, linked to monitoring study of the same.

Resum en català

Introducció: la radiocirurgia estereotàctica cerebral és una forma de radioteràpia en què s'administren, en una única sessió, altes dosis de radiació sobre zones petites del cervell amb l'objectiu d'alterar la funció d'estructures cranials anormals que són difícils o amb risc d'assolir amb altres mètodes. La radiocirurgia estereotàctica és un procediment ambulatori, mínimament invasiu i que no requereix l'ús d'anestèsia general.

Tot i que la radiocirurgia estereotàctica és més coneguda pel seu ús oncològic, també té aplicació en trastorns no tumorals. L'ús de la radiocirurgia estereotàctica en trastorns del moviment, les neuràlgies, l'epilèpsia, els trastorns psiquiàtrics i el dolor no neuràlgic és conegut com a radiocirurgia funcional. Com que es tracta de patologies menys freqüents, es disposa de poques revisions i de pocs assaigs clínics.

L'objectiu d'aquest informe és avaluar la seguretat, l'eficàcia, l'efectivitat clínica i el cost-efectivitat de la radiocirurgia estereotàctica davant del tractament habitual per a l'epilèpsia, el tremolor essencial, el tremolor associat a la malaltia de Parkinson i les neuràlgies del glossofaringi i del trigemin, quan aquestes patologies són farmacoresistents/refractàries.

Metodologia: per fer aquest informe, es va dur a terme una revisió sistemàtica de l'evidència científica entre els anys 2010 i 2020, a través de la qual poder valorar la inclusió de la radiocirurgia estereotàctica per al tractament de l'epilèpsia, el tremolor essencial, el tremolor associat a la malaltia de Parkinson i les neuràlgies del glossofaringi i del trigemin quan són refractàries al tractament habitual. Per donar-hi resposta, es van seguir les recomanacions per a cada indicació segons el marc GRADE per a la presa de decisions (EtD-Evidence to Decision).

Es van fer cerques d'estudis segons cada patologia a través de PubMed, Cochrane Library, Scopus i INAHTA Database. També es van buscar protocols d'assaigs clínics aleatoritzats o estudis observacionals publicats a PubMed o Scopus per a cadascuna de les indicacions incloses, així com a la base de dades ClinicalTrials.gov, especialitzada en el registre d'assaigs clínics en marxa. A més, es va revisar manualment la bibliografia citada de les revisions sistemàtiques i de les metaanàlisis incloses.

Es van seleccionar els documents publicats en anglès, castellà o català.

Se'n van excloure els estudis realitzats en animals, la literatura grisa i aquells sense accés complet. Pel que fa al disseny, se'n van excloure revisions narratives.

La població dels estudis seleccionada van ser els adults (>18 anys), amb diagnòstic d'epilèpsia, tremolor essencial, tremolor per la malaltia de Parkinson o neuràlgies del glossofaringi i del trigemin, sempre que fossin refractàries al tractament habitual. La intervenció va consistir en la radiocirurgia funcional mitjançant Gamma Knife o d'accelerador lineal. El comparador va ser qualsevol tipus de tractament, sigui aquest farmacològic o sigui la cirurgia. Les variables de resultat van ser predefinides a partir d'una revisió de la literatura preliminar i van ser prioritzades per un grup de 6 experts clínics. Es van seleccionar les considerades d'importància crítica per a la presa de decisions (puntuacions entre 7 i 9 de mitjana segons GRADE).

La síntesi d'evidència i els resultats es presenta de forma diferenciada per a cada patologia inclosa a través de les plantilles GRADE. La valoració de qualitat dels estudis inclosos és detallada i es presenten els resultats segons variables en relació amb l'efectivitat i la seguretat. Per a les revisions sistemàtiques i les metaanàlisis incloses es va valorar la qualitat amb l'eina AMSTAR. Per als assaigs clínics aleatoritzats i controlats s'ha utilitzat l'eina de la Col·laboració Cochrane d'avaluació del risc de biaix. Per als estudis observacionals s'ha utilitzat la plantilla de lectura crítica per a sèries de casos del Servei d'Avaluació de Tecnologies Sanitàries del País Basc (OSTEBA) i l'eina Risk of Bias Assessment Tool for non-randomized studies of interventions (ACROBAT-NRSI). Finalment, la valoració de la qualitat de l'evidència dels estudis econòmics s'ha dut a terme amb l'eina "Instrument per a l'avaluació de la qualitat de les anàlisis econòmiques a l'avaluació de tecnologies sanitàries".

Resultats: quant a l'epilèpsia refractària, es van incloure 10 estudis. La variable de resultat principal va consistir en la disminució de la freqüència de les crisis epilèptiques mesurada amb l'escala Engel, i les variables secundàries van ser la funció cognitiva, la capacitat per conduir i la qualitat de vida en pacients amb epilèpsia. D'acord amb l'evidència revisada, la disminució de la freqüència de les crisis epilèptiques amb la radiocirurgia funcional s'aconsegueix en un 30 % dels pacients després d'un mínim de dos anys de seguiment. Els percentatges de pacients amb disminució de les crisis epilèptiques van ser més alts entre els individus amb epilèpsia farmacoresistent del lòbul temporal mesial enfront de la proporció més petita de pacients amb epilèpsia farmacoresistent per hamartoma

hipotalàmic. No obstant això, el nombre de pacients en què s'aconsegueix la disminució de les crisis epilèptiques, entès com a resolució o disminució significativa de la freqüència, és molt variable entre les publicacions a causa de la disparitat de les mides de les mostres i la durada del seguiment. La valoració de la funció cognitiva es va identificar en un estudi observacional en què va millorar al llarg dels dos anys de seguiment després de rebre la intervenció. Per la seva banda, la qualitat de vida, identificada en tres estudis, mesurada amb el qüestionari QOLIE-89, va indicar que va millorar en tots els pacients amb una disminució de les crisis epilèptiques, amb una diferència mitjana de $16,11 \pm 3,94$ punts als 36 mesos des de la valoració basal.

En el diagnòstic de tremolor essencial farmacoresistent es van incloure dotze estudis. La variable de resultat principal va consistir en la gravetat del tremolor pre- i post-intervenció a través de les escales de Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (FTM) i la Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS). Les variables secundàries van ser la qualitat de vida i la capacitat per fer les activitats de la vida diària en funció de l'evolució del tremolor. Segons l'evidència, l'ablació per radiocirurgia del nucli ventral intermedi va mostrar reduccions mitjanes de tremolor, més concretament, el tremolor va desaparèixer en el 31 % dels casos amb un temps de resposta entre setmanes i mesos. A més, en el 22 %, 26 % i 21 % dels casos hi va haver una resposta excel·lent, bona i moderada a la intervenció. La qualitat de vida en general va millorar, així com la capacitat de desenvolupar les activitats de la vida quotidiana.

En el diagnòstic de tremolor farmacoresistent per la malaltia de Parkinson es van incloure catorze estudis. La variable de resultat principal va consistir en la gravetat del tremolor pre- i post-intervenció a través de les escales de Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (FTM) i la Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS). Les variables secundàries van ser la qualitat de vida a través de les escales KPS i EVA EuroQoL-5D. D'acord amb l'evidència revisada, després d'una radiocirurgia (talamotomia) estereotàctica hi ha una millora del tremolor. Alhora, es va evidenciar una millora tant en la qualitat de vida com en el desenvolupament de les activitats de la vida quotidiana.

Finalment, en el diagnòstic de les neuràlgies farmacoresistents es van identificar 59 estudis inclosos. Per a la neuràlgia del trigemin, la variable de resultat principal va consistir en la intensitat del dolor facial i les variables secundàries van ser les alteracions de la sensibilitat facial, les alteracions motores de la musculatura innervada pel nervi afectat i el consum de fàrmacs per a diferents símptomes. L'evidència va indicar que aproximadament un 85 % dels pacients van aconseguir un alleugeriment complet del dolor després de la intervenció amb l'ús de medicaments o sense. A partir del segon any es va observar l'alleujament complet del dolor entre el 50-65 % dels pacients. La funcionalitat i la qualitat de vida dels pacients va millorar, igual que la millora de la sensibilitat facial.

Conclusions: els resultats dels estudis inclosos en aquest informe per a l'epilèpsia refractària respecte al tractament habitual mostren que el tractament amb radiocirurgia estereotàctica genera un control satisfactori de les crisis epilèptiques. Aquests beneficis poden dependre segons l'etiologia de l'epilèpsia, el temps d'observació o el seguiment del pacient després de la intervenció.

Quant als resultats d'eficàcia/efectivitat de la radiocirurgia estereotàctica que mostren els estudis inclosos en aquest informe per al tremolor essencial, els beneficis de la intervenció depenen de la localització anatòmica on s'apliqui, de la dosi i el seguiment dels pacients postintervenció, però en general es mostren alguns resultats favorables en relació amb la variable del tremolor i la qualitat de vida.

Per la seva banda, l'evidència per al tremolor relacionada amb la malaltia de Parkinson únicament preveu la intervenció amb Gamma Knife i es mostren resultats favorables en relació amb el tremolor.

Per acabar, respecte a la neuràlgia del trigemin, l'evidència indica resultats favorables a curt termini en relació amb el dolor després de la intervenció amb Gamma Knife. Malgrat això, quan es compara a llarg termini amb el tractament habitual, hi ha més recurrència del dolor després de la intervenció.

Tot i això, l'avaluació de la qualitat de l'evidència dels estudis avaluats per a totes les patologies va determinar que aquesta era entre baixa i de mitjana qualitat, amb un alt risc de biaix dels estudis inclosos, principalment a causa de les mides de mostra petites i de l'absència de comparadors.

Per tant, l'evidència disponible es considera que és insuficient per establir l'acceptabilitat en la incorporació al Sistema Nacional de Salut.

Recomanacions:

- Es recomana la inclusió de la radiocirurgia estereotàctica per a l'epilèpsia refractària al tractament habitual, el tremolor essencial i el tremolor secundari a la malaltia de Parkinson farmacoresistent, vinculada a l'estudi de monitorització d'aquesta.
- Es recomana posposar la decisió d'incloure la radiocirurgia estereotàctica per al tractament de la neuràlgia del glossofaringi.
- Es recomana la inclusió de la radiocirurgia estereotàctica per al tractament de la neuràlgia del trigemin, vinculada a l'estudi de monitorització d'aquesta.

1. Justificación y objetivos

Este informe surge a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual del Plan de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS.

La radioterapia supone una parte relevante del manejo de los pacientes oncológicos y forma parte del abordaje de la mayoría de tipos de cáncer.

La radiocirugía estereotáctica cerebral, conocida como SRS por sus siglas en inglés (*stereotactic radiosurgery*), es una forma de radioterapia en la que se administran dosis muy altas de radiación en una única sesión sobre zonas pequeñas del cerebro, con el fin de preservar el máximo tejido sano circundante (1). La SRS consiste en la administración de radiación ionizante en una diana del cráneo de forma precisa y exacta, con una alta conformidad y rápida caída de dosis con el objetivo de destruir un área anormal de tejido. Para ello, se basa en la estereotaxia, la neuroimagen y los múltiples puntos de irradiación de tal modo que provoca una respuesta radiobiológica particular de la dosis única y alta (2). La SRS requiere una tecnología *ad hoc* y la participación de diversos profesionales especialistas.

El concepto de radiocirugía se origina con Leksell en el primer tratamiento de una neuralgia del trigémino en el año 1951, y con las primeras talamotomías en los años 60 (3). Sin embargo, a pesar de que se ideó como una herramienta neuroquirúrgica para patologías no oncológicas, su principal aplicación ha sido en el tratamiento de tumores cerebrales (4).

El uso de la SRS es por definición intracraneal y su uso en trastornos no tumorales también es referenciado en la literatura como *radiocirugía funcional*. Por lo tanto, el término *radiocirugía funcional* se refiere a la radiocirugía de los trastornos del movimiento, las neuralgias, la epilepsia, los trastornos psiquiátricos y el dolor no neurálgico. Al tratarse de patologías menos frecuentes, se dispone de pocas revisiones y ensayos clínicos (1).

La radiocirugía es una técnica de alta complejidad y precisión que requiere máxima coordinación entre los diferentes profesionales que participan. La radiocirugía necesita un tratamiento multidisciplinar, ya que requiere la participación de neurocirujanos, oncólogos radioterápicos, radiofísicos hospitalarios, neurorradiólogos y neurólogos (4). Para estos profesionales, la SRS se podría definir como un tratamiento alternativo a la cirugía.

El **objetivo principal** del informe es evaluar la seguridad, la eficacia, la efectividad clínica y el coste-efectividad de la radiocirugía estereotáctica frente al tratamiento habitual para la epilepsia, el temblor esencial, el temblor asociado a la enfermedad de Parkinson y las neuralgias del glosofaríngeo y del trigémino. Se consideran cuando estas patologías son farmacorresistentes/refractarias.

Objetivos específicos:

- Identificar variables de resultado de relevancia en relación con la eficacia, la efectividad clínica y la seguridad de la radiocirugía estereotáctica para el tratamiento de las indicaciones descritas en el objetivo principal.
- Analizar la calidad de la evidencia disponible en relación con los aspectos de eficacia, efectividad clínica y seguridad de la intervención para el tratamiento de las patologías nombradas anteriormente. Se realiza a nivel de estudio y de variables.
- Valorar el coste-efectividad de la radiocirugía estereotáctica para el tratamiento de las indicaciones descritas en el objetivo principal.

El **alcance** del presente informe es el de poder abordar el tratamiento con radiocirugía estereotáctica de la epilepsia, el temblor esencial, el temblor asociado a la enfermedad de Parkinson y las neuralgias del glosofaríngeo y del trigémino. Todas ellas, refractarias al tratamiento farmacológico habitual. Se tendrá en cuenta la población adulta y se comparará con otros tratamientos/intervenciones comunes de dichas patologías.

Áreas no cubiertas: teniendo en cuenta el amplio alcance de la evaluación, con varias indicaciones evaluadas, en el análisis de la evidencia no se tendrán en cuenta los aspectos organizativos, éticos, sociales y legales.

Usuarios: el presente informe se dirige a los profesionales asistenciales con el objetivo de facilitar la mejor evidencia disponible en su práctica habitual. Especialmente, para los neurólogos, neurocirujanos y oncólogos radioterapeutas. También pueden ser usuarios potenciales los planificadores y gestores sanitarios hospitalarios para la toma de decisiones en relación con la financiación y cobertura de esta intervención dentro del Sistema Nacional de Salud.

2. Introducción

En el presente informe se abordan algunas de las patologías neurológicas no tumorales en las que la SRS puede tener una indicación, como son la epilepsia, la enfermedad de Parkinson, el temblor esencial y las neuralgias del trigémino y del glosofaríngeo. No se incluyen los trastornos psiquiátricos, el dolor no neurálgico ni las malformaciones arteriovenosas.

2.1 Descripción del problema de salud

La **epilepsia** es un trastorno neurológico que abarca un conjunto heterogéneo de enfermedades con una elevada prevalencia y es una de las causas más frecuentes de consulta en un servicio de neurología. Se puede definir como una alteración del cerebro caracterizada por la predisposición mantenida a generar crisis epilépticas (CE) y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta alteración, requiriéndose al menos la existencia de una CE. La prevalencia de epilepsia activa en España se estima alrededor del 6% (5). Es una de las enfermedades que más afectan a la calidad de vida del paciente (6). La International League Against Epilepsy (ILAE) define la epilepsia refractaria como “aquella en la cual se ha producido el fracaso a 2 ensayos de fármacos antiepilépticos (FAE), en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis”. La epilepsia refractaria afecta aproximadamente a una cuarta parte de los pacientes con epilepsia. Se recomienda en los pacientes con epilepsia refractaria una politerapia racional buscando las combinaciones de FAE que aumenten la eficacia y minimicen los efectos adversos (7). La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es la principal causa de epilepsia refractaria, y se puede asociar a la atrofia y esclerosis de las estructuras temporales. La técnica quirúrgica más extendida es la amigdalohipocampectomía selectiva o la lobectomía anterior (8). En los casos de epilepsia secundaria, otras lesiones epileptogénicas o bien en epilepsias alesionales según las pruebas de imagen, se puede plantear el estudio mediante electrodos de electroencefalografía invasiva. Una vez identificado el foco epileptógeno, se plantea la resección mediante craneotomía o bien la ablación mediante termocoagulación por radiofrecuencia, terapia térmica intersticial con láser o radiocirugía. Otras alternativas disponibles, en el caso de no poder realizar tratamiento del foco, son la estimulación del nervio vago y la dieta cetogénica (7). Cabe destacar otros tratamientos con intención no curativa mediante desconexión (hemisferotomía, y callosotomía quirúrgica o bien radioquirúrgica) o bien mediante modulación (estimulación talámica o cortical).

En cuanto a la enfermedad de Parkinson, es el segundo trastorno neurodegenerativo más prevalente a escala global en la actualidad, con una prevalencia estimada de 150-200 casos por cada 100.000 habitantes, y alcanzan el 1,5% en mayores de 65 años. A pesar de ello, es cada vez mayor el número de personas jóvenes diagnosticadas, siendo 1 de cada 5 menor de 50 años. Las personas diagnosticadas pueden experimentar una serie de síntomas motores como son el temblor en reposo, la rigidez muscular, la lentitud de movimiento o el desequilibrio, y también otros no motores como alteraciones del sueño, problemas del sistema nervioso autónomo, alteraciones sensoriales o cambios emocionales y cognitivos (9). El tratamiento tiene un abordaje multidisciplinario y depende principalmente del estadio de la enfermedad, los síntomas y la edad de los pacientes. Suele combinarse el tratamiento farmacológico con la fisioterapia, la terapia cognitiva, la terapia ocupacional y/o la logopedia. Los objetivos del tratamiento se centran en restaurar los niveles de actividad dopaminérgica cerebral para atenuar los síntomas motores (alteraciones en la marcha, temblores, etc.) y no motores (deterioro cognitivo, episodios depresivos, etc.). También se focalizan en retardar la evolución del deterioro cognitivo, preservar la autonomía y promover el bienestar sociopsicológico de los pacientes. En casos avanzados y en los que no se consigue el control de los síntomas con la terapia oral, también se dispone de tratamiento con duodopa (levodopa mediante infusión intestinal) y apomorfina en perfusión subcutánea continua o cirugía. El tratamiento quirúrgico se plantea en algunos pacientes refractarios al tratamiento farmacológico y que cumplen con unos requisitos concretos. Actualmente, se utiliza la estimulación cerebral profunda bilateral del núcleo subtalámico o del globo pálido interno. Se trata de un tratamiento reversible y modulable, por lo que los síntomas volverían a aparecer al cesar la estimulación. Las técnicas ablativas también son una alternativa en casos en los que no se pudiese realizar este tipo de cirugía, como por ejemplo la SRS (10) o el ultrasonido focal de alta intensidad (HIFU) (9).

El **temblor esencial** es uno de los trastornos del movimiento más comunes, ya que se estima que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. La incidencia de este trastorno incrementa con la edad y la mayoría de los estudios poblacionales no muestran diferencias significativas entre hombres y mujeres. Según un análisis realizado con datos extraídos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del Sistema Nacional de Salud español, en el año 2016 se diagnosticaron 10.921 casos, de los que el 72,9% eran mayores de 74 años. En el año 2017 se diagnosticaron 13.702 nuevos casos, de los que el 72,5% eran de edad avanzada (11). Se desconoce

la causa exacta de este tipo de temblor, pero se ha visto que tiene un componente genético importante (12). El Grupo de Trabajo sobre Temblor de la International Parkinson and Movement Disorder Society elaboró un documento de consenso en 2018 en el que se definió el temblor esencial como un síndrome de temblor aislado que se caracteriza por tratarse de un temblor de acción bilateral en las extremidades superiores de al menos tres años de evolución, con o sin temblor en otras localizaciones del cuerpo y en ausencia de otros signos neurológicos como la distonía o la ataxia. El temblor esencial debe descartarse del temblor propio de la enfermedad de Parkinson (13). En algunas personas, el temblor es leve y se mantiene estable durante muchos años; pero, en otras, la intensidad se va incrementando y repercute directamente en la calidad de vida de los pacientes a la hora de realizar las actividades de la vida diaria (14). El tratamiento para el temblor esencial suele ser farmacológico, pero algunos pacientes pueden presentar contraindicaciones, no tolerar los efectos adversos o bien ser refractarios (30%-50%) (15). En estos casos se puede optar por la estimulación cerebral profunda, la termocoagulación por radiofrecuencia, el HIFU (11, 15) o la SRS (10).

La **neuralgia del trigémino** (NT) es el tipo de dolor facial más frecuente. Se define como un cuadro de dolor paroxístico, superficial y de breve duración, generalmente de segundos, unilateral y localizado en el territorio de una o más ramas del nervio trigémino. Tiene una prevalencia de 4-13 casos por 100.000 habitantes, según diferentes estudios epidemiológicos (16). La NT afecta en general a pacientes mayores de 50 años y con una frecuencia moderadamente superior en las mujeres, en una proporción de 1,5 a 1. Se asocia a una disminución de la calidad de vida y supone un impacto sobre la capacidad laboral en un 34% de los pacientes. Con frecuencia, estos pacientes presentan síndromes depresivos reactivos al dolor refractario. En el tratamiento de los pacientes con NT primaria o idiopática se considera el manejo conservador con fármacos como la primera línea de actuación. Cuando los pacientes son refractarios al tratamiento farmacológico, debe considerarse la cirugía y se puede optar por el procedimiento abierto o por técnicas percutáneas mínimamente invasivas. Entre las opciones quirúrgicas, debe considerarse la descompresión microvascular como primera opción en pacientes aptos para intubación y anestesia general. En relación con las técnicas percutáneas, se han utilizado 3 procedimientos principalmente: la compresión con balón del ganglio de Gasser, la rizólisis con glicerol y la rizotomía o termocoagulación por radiofrecuencia (16), aunque la SRS también se puede indicar. Una de las diferencias de la radiocirugía respecto a otras técnicas es que el alivio sintomático podría no ser inmediato, sino que puede aparecer a los días, semanas o meses después del inicio del tratamiento. Por otro lado, también que consigue la mejoría en un 80% de los casos y se considera una de las técnicas más adecuadas en pacientes ancianos o con enfermedad que contraindica el tratamiento quirúrgico, dado el bajo riesgo de complicaciones y la no necesidad de anestesia ni ingreso hospitalario.

La **neuralgia del glossofaríngeo** (NGF) es un trastorno doloroso unilateral que se caracteriza por episodios de dolor breves e intensos, en forma de latigazo eléctrico de comienzo y finalización bruscos que se localizan en el oído, la base de la lengua, la fosa amigdalina o por debajo del ángulo de la mandíbula. Es una enfermedad muy poco frecuente y hay muy pocos estudios sobre su prevalencia. Su incidencia en la población general es de 0,2 por cada 100.000 personas por año. Puede coexistir con la neuralgia del trigémino. Cuando los pacientes son refractarios al tratamiento farmacológico, deben considerarse la descompresión microvascular, los procedimientos percutáneos o la SRS, de la misma manera que para la NT (17).

2.2 Descripción y características técnicas de la tecnología de estudio

La SRS es un método de tratamiento en evolución que utiliza técnicas de irradiación de haz convergente para aplicar altas dosis de radiación en un volumen muy delimitado dentro del cerebro, definido radiográficamente, con una rápida caída de la dosis en el perímetro (18). La SRS utiliza la irradiación geométrica particular en relación con el número, la orientación y la ponderación de los haces de radiación para lograr una cobertura del volumen a tratar, en una dosis única. Este tratamiento se planifica y normaliza para conseguir un alto gradiente de dosis en los márgenes del volumen a tratar. La fuerte caída de radiación hacia los tejidos circundantes permite que el tejido cerebral normal reciba una dosis relativamente baja, y con ello limita la probabilidad de aparición de efectos adversos, a la vez que mantiene la seguridad (1).

La estereotaxis es un método para ubicar puntos dentro del cerebro que utiliza un marco de referencia tridimensional externo, con el objetivo de realizar un procedimiento neurológico de manera ambulatoria, mínimamente invasivo y sin el requerimiento de anestesia general (19). Por lo tanto, la SRS es un procedimiento no invasivo a través del cual se utilizan haces de radiación que se cruzan en el volumen a tratar para extirpar o alterar la función de estructuras craneales que son difíciles de alcanzar o que son riesgosas para tratar con otros métodos (2). Para ello se utiliza un instrumento estereotáctico que fija la cabeza, con un grado alto de precisión, con el cual se irradian zonas previamente definidas a través de diversas técnicas (19).

La realización de la SRS requiere la participación de un equipo multidisciplinar, ya que es una técnica altamente compleja. Así mismo, también es necesario contar con un equipamiento especializado según cada requerimiento del tratamiento. El presente informe se centrará en dos modalidades de equipo de SRS, que son la unidad Gamma Knife® y los aceleradores lineales (LINAC):

La unidad **Gamma Knife®** es un dispositivo radioquirúrgico que se utiliza para la SRS, cuyo primer prototipo data del año 1968. La unidad Gamma Knife usa 192 o 201 haces de radiación convergentes de cobalto, dirigidos al blanco objetivo, el cual está indicado para lesiones intracraneales pequeñas o medianas. El equipo está compuesto por la unidad de radiación, un marco craneal, el casco de radiación y la mesa donde se ubica el paciente. El marco craneal de Leksell se fija al cráneo con 4 tornillos previa anestesia local, con el objetivo de evitar los movimientos y ayudar a guiar los haces de radiación. Con el marco en su lugar, se realiza una resonancia magnética (RM), una tomografía computarizada (CT) o una angiografía para definir el objetivo en tres dimensiones (tamaño, forma y ubicación exacta). Sin embargo, las versiones más actuales de Gamma Knife permiten la inmovilización no cruenta (sin tornillos y sin anestesia local). El equipo de tratamiento utiliza los estudios por imagen y un *software* avanzado para crear un plan de tratamiento. Posteriormente el paciente se acuesta en la mesa, se le coloca el casco sobre el marco craneal y se desliza la mesa hacia el lugar de radiación. La radiación programada es dirigida a través de los colimadores del casco, los cuales sirven para proporcionar un haz con una sección transversal de $2,5 \times 7,5$ mm con un ancho de penumbra de 0,5 mm en el foco (20). Los colimadores fueron diseñados para estar lo más cercanos posible al paciente para así minimizar la penumbra geométrica (21). Existen cuatro tamaños de colimadores (4, 8, 14 y 18 mm), que se eligen según la forma, el tamaño y la ubicación de la lesión. Sin embargo, para la radiocirugía funcional usualmente se utilizan colimadores de 4 mm. En un comienzo, los colimadores tuvieron formas rectangulares, las cuales han evolucionado a sus formas circulares actuales (19). Con el tratamiento focalizado, el paciente y la máquina permanecen inmóviles durante todo el procedimiento (1), el cual es un procedimiento silencioso e indoloro y puede tardar entre unos minutos o algunas horas dependiendo del tratamiento.

Las máquinas de **acelerador lineal clínico (LINAC)** son dispositivos a través de los cuales se suministran haces de fotones de alta energía localizados con precisión de aproximadamente 0,5 a 10,0 mm dentro del cerebro (22). El acelerador lineal puede realizar SRS en lesiones más grandes en una sola sesión o en varias sesiones si es SRS fraccionada. La radiocirugía con LINAC pasó a primer plano a partir de los años 80 (19). El equipo LINAC se compone de un *gantry* o brazo rotante que contiene el acelerador lineal, la mesa de tratamiento, el sistema de posicionamiento por imagen y la consola de control. Los haces de radiación se producen en el cañón de electrones los cuales son moldeados generalmente por un colimador de multihoja situada en la cabeza de la máquina (19). El colimador de 20 mm permite el tratamiento de un volumen casi esférico de $2,1 \text{ cm}^3$. Fuera del área de tratamiento, la dosis desciende al 80% de la dosis prescrita para la periferia de la lesión en una distancia de 1,8 mm y al 50% en los siguientes 3,4 mm. Sin embargo, en la SRS se utilizan colimadores circulares (llamados habitualmente conos) de múltiples tamaños, aunque habitualmente se usa el de 4 mm. La localización se puede lograr mediante CT, RM o angiografía cerebral (22). Si se usa inmovilización con máscara, se puede identificar la diana de tratamiento a través de control por rayos X o por infrarrojos en tiempo real. La mesa de tratamiento se puede mover en varias direcciones para facilitar el tratamiento (18). Para la inmovilización de la cabeza del paciente se utiliza un marco estereotáctico o una máscara de inmovilización asociada a un sistema de imagen que permita corregir la posición del paciente con una precisión submilimétrica. Este sistema se fija a la mesa durante el tratamiento. Previo al tratamiento, el equipo multidisciplinario lo desarrolla y aprueba, siendo verificado antes de ser administrado. El equipo LINAC cuenta con sistemas de verificación y monitorización para corroborar la precisión y las dosis prescritas. Al igual que con Gamma Knife, es un procedimiento silencioso e indoloro, que puede tardar entre unos minutos o algunas horas dependiendo del tratamiento.

3. Metodología

La metodología utilizada para elaborar este informe de evaluación es la de una revisión sistemática de la evidencia científica *de novo*.

El motivo de petición del presente informe se basa en la modificación o la valoración de la inclusión de la radiocirugía estereotáctica para el tratamiento de la epilepsia, el temblor esencial, el temblor asociado a la enfermedad de Parkinson y las neuralgias del glosofaríngeo y del trigémino. Se consideran todas estas indicaciones cuando son refractarias al tratamiento habitual.

Para poder dar respuesta, en el apartado de recomendaciones se hará referencia a la recomendación establecida para cada indicación según el marco GRADE para la toma de decisiones (EtD - *Evidence to Decision*). Dichas recomendaciones se elaborarán según la *Guía para la elaboración de recomendaciones y criterios de uso adecuado de tecnologías sanitarias*.¹ Teniendo en cuenta el marco normativo en el contexto de la RedETS y propuestas metodológicas previas, los tipos de recomendaciones para cartera de servicios incluirán: plena inclusión, plena exclusión (desinversión), condiciones de uso, inclusión vinculada a estudio de monitorización de técnicas, tecnologías y procedimientos sanitarios. También se podría considerar el hecho de posponer la decisión, la no inclusión o la evaluación adicional del impacto de la decisión.

3.1 Criterios de selección de estudios

Los aspectos incluidos en el informe y objeto de investigación quedan delimitados por cuatro preguntas de investigación (PICOD), así como los criterios de inclusión que se tienen en cuenta a la hora de seleccionar los artículos para la síntesis de la evidencia.

Tabla 1. Pregunta de investigación para la epilepsia

Descripción	Alcance
Población	Participantes >18 años con diagnóstico de epilepsia refractaria al tratamiento habitual
Intervención	Radiocirugía funcional (Gamma Knife, Cyber Knife y acelerador lineal)
Comparador	Otros tipos de tratamientos (farmacológico, cirugía convencional u otros)*
Resultados	Las variables que han considerado clave o importantes los expertos clínicos que han llevado a cabo el ejercicio de priorización de las mismas
Diseño	Todo tipo de diseño de estudio
Periodo de tiempo	Últimos 10 años

* Estimulación del nervio vago, dieta cetogénica.

¹ Grupo de trabajo de la guía para la elaboración de recomendaciones y criterios de uso adecuado. *Guía para la elaboración de recomendaciones y criterios de uso adecuado de tecnologías sanitarias*. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2017.

Tabla 2. Pregunta de investigación para la enfermedad de Parkinson

Descripción	Alcance
Población	Participantes >18 años con diagnóstico de la enfermedad de Parkinson refractario al tratamiento farmacológico
Intervención	Radiocirugía funcional (Gamma Knife, Cyber Knife y acelerador lineal)
Comparador	Tratamiento farmacológico oral, duodopa (infusión intestinal), cirugía convencional (estimulación cerebral profunda)
Resultados	Las variables que han considerado clave o importantes los expertos clínicos que han llevado a cabo el ejercicio de priorización de las mismas
Diseño	Todo tipo de diseño de estudio
Periodo de tiempo	Últimos 10 años

Tabla 3. Pregunta de investigación para el temblor esencial

Descripción	Alcance
Población	Participantes >18 años con diagnóstico de temblor esencial
Intervención	Radiocirugía funcional (Gamma Knife, Cyber Knife y acelerador lineal)
Comparador	Otros tipos de tratamientos (farmacológico, cirugía convencional u otros)*
Resultados	Las variables que han considerado clave o importantes los expertos clínicos que han llevado a cabo el ejercicio de priorización de las mismas
Diseño	Todo tipo de diseño de estudio
Periodo de tiempo	Últimos 10 años

* HIFU.

Tabla 4. Pregunta de investigación para la neuralgia del trigémino y glossofaríngea

Descripción	Alcance
Población	Participantes >18 años con diagnóstico de neuralgia del trigémino o glossofaríngea
Intervención	Radiocirugía funcional (Gamma Knife, Cyber Knife y acelerador lineal)
Comparador	Otros tipos de tratamientos (farmacológico o de cirugía convencional)
Resultados	Las variables que han considerado clave o importantes los expertos clínicos que han llevado a cabo el ejercicio de priorización de las mismas
Diseño	Todo tipo de diseño de estudio
Periodo de tiempo	Últimos 10 años

Los **criterios de exclusión** son los siguientes:

- Estudios realizados con animales.
- Literatura gris.
- Estudios con fechas de publicación superior a los 10 años.
- Artículos sin acceso al documento entero (solo el *abstract*)

Se excluyeron revisiones narrativas de la literatura si no aportaban nuevas publicaciones o nuevos resultados a los ya identificados; o si hacían referencia al estudio de un solo caso sin resultados nuevos de interés.

Se realizó una primera selección de los estudios encontrados según los criterios mencionados anteriormente en el título y en el *abstract* de los mismos. En una segunda selección, se llevó a cabo una lectura a texto completo de los estudios (por pares).

Se completó el proceso con una búsqueda manual de ensayos clínicos aleatorizados identificados en las revisiones sistemáticas y los metaanálisis.

El proceso de selección se describe en un diagrama PRISMA (23) para cada indicación. En dichos diagramas no se incluyen los estudios de evaluación económica ni los estudios en marcha.

Aun así, los criterios de selección para esta tipología de estudios fueron los mismos que para el resto.

3.1.1 Identificación y selección de las variables de resultado

Para determinar aquellas variables de resultado relevantes y discriminantes para la evaluación de la radiocirugía estereotáctica para todas las indicaciones incluidas en el presente informe, se han consultado distintos expertos clínicos en el ámbito de la neurología.

Inicialmente se identificó un listado de variables de resultado para cada indicación mediante una búsqueda preliminar de la literatura. Se llevó a cabo en la base de datos PubMed durante el mes de julio de 2020 y se revisaron algunas revisiones sistemáticas con el fin de poder conocer las variables de resultado más estudiadas.

Posteriormente, se incluyeron en un cuestionario de priorización de variables de resultado, en las que se clasificaron según el dominio al que se hacía referencia (seguridad, eficacia, efectividad clínica y eficiencia). Los dominios se han asimilado a las preguntas de evaluación. También se dejó un espacio para incluir nuevas variables de resultado en el caso que se considerase pertinente por parte de los expertos clínicos.

Cada variable de resultado se ha puntuado entre 1 y 9 (9-7: clave para la toma de decisiones; 6-4: importante pero no clave, o 3-1: no importante). Se ha seguido el procedimiento según la metodología del *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Proceso de priorización:

Se solicitó la participación de 1 sociedad científica de ámbito autonómico y de 6 profesionales clínicos. Para ello, se envió un documento de confidencialidad y conflictos de interés a todos ellos. Ninguno de los expertos clínicos que han participado en el presente informe declaró tener conflictos de interés. Se les ofreció la opción de realizar el ejercicio de priorización de variables para todas las indicaciones incluidas en el informe o únicamente para alguna de ellas. La decisión fue tomada según la experiencia profesional de cada clínico y evaluaron todas las variables de resultado que se habían clasificado previamente por dimensiones: seguridad, eficiencia, eficacia/efectividad clínica.

Una vez se devolvió el documento relleno y firmado debidamente, se enviaron los cuestionarios con las variables de resultado para puntuar (uno para cada indicación). Se acompañaron de unas instrucciones claras para poder realizar el ejercicio.

Finalmente, el ejercicio de priorización de variables ha sido llevado a cabo por 5 profesionales, todos ellos expertos en el ámbito de la neurología.

Análisis:

Para cada indicación evaluada, se han seleccionado las variables de resultado con una importancia crítica para la toma de decisiones (puntuaciones promedio entre 7 y 9), conformando así el conjunto de medidas de resultado de las preguntas PICOD (anexos 1-4).

Para la indicación de epilepsia, se ha obtenido el promedio de las puntuaciones realizadas por 2 expertos clínicos. En el caso de las neuralgias, el ejercicio ha sido respondido por 3 profesionales. Para las variables de

resultado de la enfermedad de Parkinson y el temblor esencial, un total de 4 profesionales han participado a la hora de priorizarlas.

En los apartados de resultados de cada indicación se han incluido todas las variables de resultado priorizadas indicando sus resultados y, en caso de no estar analizadas por los estudios incluidos, se ha indicado. También se ha indicado la valoración obtenida al aplicar los criterios de calidad de la evidencia de GRADE a nivel de variable de resultado.

3.2 Estrategia de la búsqueda

Se trabajó con una estrategia de búsqueda con supervisión de un documentalista (anexos 5, 14, 22 y 29).

Se realizó la búsqueda bibliográfica en julio de 2020. Se revisaron las bases de datos de PubMed, Cochrane Library, Scopus y INAHTA Database. El límite temporal que se aplicó para los artículos fue su publicación en los últimos 10 años.

Entre el 30 de septiembre y el 4 de diciembre de 2020, se actualizó la búsqueda bibliográfica realizada inicialmente y siguiendo la misma estrategia e iguales criterios de selección que se definen en el protocolo del proyecto (versión 3.0, agosto 2020).

Para la actualización bibliográfica, se revisaron las mismas bases de datos que en la búsqueda inicial con el objetivo de identificar artículos aparecidos entre el 1 de enero de 2020 y el 1 de septiembre de 2020. No se identificaron nuevos artículos relevantes que cumplieran con los criterios de selección establecidos para la epilepsia y las neuralgias. En el caso del temblor esencial y la enfermedad de Parkinson se identificó 1 estudio (10).

También se llevó a cabo una búsqueda de protocolos de ensayos clínicos aleatorizados o estudios observacionales publicados en PubMed o Scopus para cada una de las indicaciones incluidas. También en la base de datos ClinicalTrials.gov, especializada en el registro de ensayos clínicos en marcha.

Se revisó manualmente la bibliografía citada de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis incluidos.

Se han incluido artículos publicados en inglés, castellano o catalán.

Para los apartados de introducción no se hizo una revisión sistemática, sino que se consultaron artículos temáticos relacionados con las patologías y la tecnología y aportaciones de los asesores.

3.3 Síntesis de la evidencia

La descripción de los estudios incluidos, así como sus resultados, se presentan de forma diferenciada para cada indicación incluida.

En las tablas PICOD se describen la población, la intervención, el grupo de comparación, las variables de resultados y el diseño de los estudios incluidos.

En las tablas de evidencia sobre los resultados, además de indicar el ámbito de actuación, el tiempo de seguimiento y los resultados concretos sobre efectividad y seguridad, se informa de la calidad de la evidencia a nivel de estudio.

La extracción de datos de cada estudio incluido la ha realizado un técnico. Se han utilizado las plantillas GRADE (*profile*) para presentar la valoración de la calidad y los resultados según variables de resultado de efectividad y seguridad. Cada indicación tiene sus tablas de perfil GRADE.

En el caso del temblor, algunos estudios incluyen población con temblor esencial y población con temblor asociado a la enfermedad de Parkinson. Los resultados se describen en los apartados correspondientes para cada indicación.

Las tablas de evidencia descritas anteriormente sintetizan las características de los estudios incluidos, su calidad y sus resultados tanto a nivel de estudio como de variables de resultado. Se ha seguido el mismo esquema en todas las indicaciones estudiadas. Los resultados se han descrito de forma narrativa y no se ha realizado un análisis cuantitativo de los resultados ante la imposibilidad de realizarlo por falta de estudios de diseño de ensayo clínico controlado aleatorizado en la mayoría de las indicaciones.

Los componentes de los marcos EtD se han utilizado para guiar la discusión.

3.4 Valoración de la calidad de la evidencia

A nivel de estudios, se ha valorado la calidad de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis con la herramienta AMSTAR (24).

Para los ensayos clínicos aleatorizados y controlados se ha utilizado la herramienta de la Colaboración Cochrane de evaluación del riesgo de sesgo (25).

Para los estudios observacionales se ha utilizado la plantilla de lectura crítica para series de casos del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA) y la herramienta *Risk of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions* (ACROBAT-NRSI) de evaluación del riesgo de sesgo (26).

La valoración de la calidad de la evidencia de los estudios económicos se ha llevado a cabo con la herramienta “Instrumento para la Evaluación de la Calidad de los Análisis Económicos en la Evaluación de Tecnologías Sanitarias” (27).

Se presenta la valoración de la calidad de la evidencia en los anexos 9, 11, 13, 18, 19, 21, 26, 27, 33, 34, 35 y 37. Se presentan según indicación y diseño de estudio.

El riesgo de sesgo a nivel de estudio se presenta en los anexos 10, 12, 20, 28 y 36.

Para cada indicación, se ha llevado a cabo una valoración de la calidad de la evidencia según GRADE (28) a nivel de variables de resultado.

4. Resultados: epilepsia refractaria

4.1 Descripción de la evidencia científica disponible

4.1.1 Identificación de los estudios incluidos

Se revisaron 24 artículos a texto completo; se excluyeron 15 publicaciones por las razones que se describen en los anexos 6, 7 y 8, y se incluyeron un total de 8 artículos: **1 revisión sistemática** (29), **1 ensayo clínico aleatorizado** (30) y **6 estudios observacionales** (31-36).

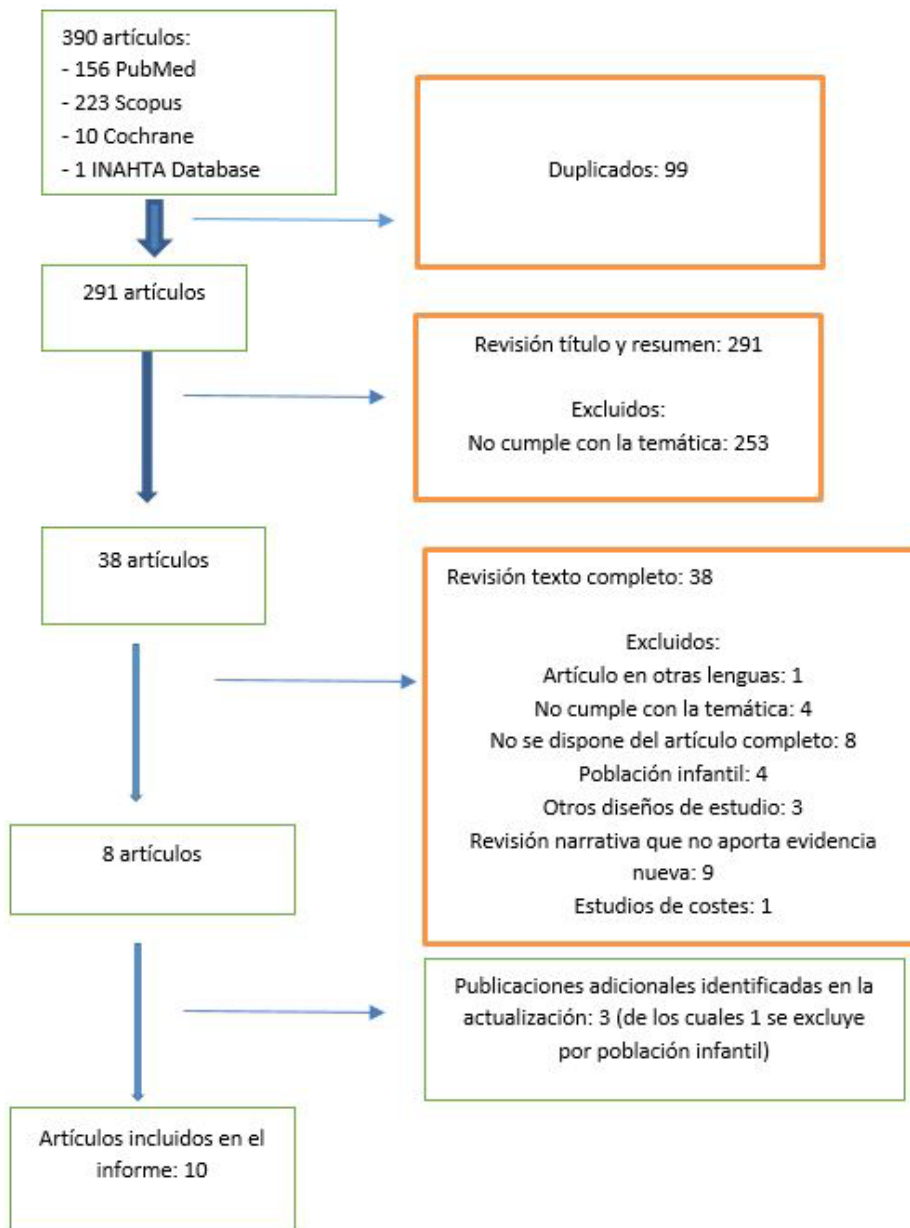
La revisión manual de la bibliografía citada en los artículos incluidos identificó 3 publicaciones adicionales relevantes, por lo que se decide incluirlos; **1 metaanálisis** (37) y **1 estudio observacional** (38). Así, en el informe final se incluyen un total de **10 publicaciones** tal y como se muestra en el diagrama *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (23) de selección de artículos (**figura 1**), que se describen en los subapartados correspondientes.

Si bien las revisiones sistemáticas y los metaanálisis sintetizan la evidencia científica más robusta sobre la eficacia y la seguridad de esta tecnología o intervención sanitaria, no están exentos de sesgo de publicación. Por esta razón, y para hacer una valoración más minuciosa de la evidencia disponible, se incluyen tanto los resultados de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis como los resultados de los estudios individuales contenidos en ellas y que cumplen con los criterios de selección establecidos para la elaboración de este informe. Así, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis ofrecen una idea del conjunto de la evidencia disponible, mientras que la descripción de los estudios clínicos individuales aporta evidencia adicional sobre variables relevantes para este informe y eventualmente no descritas en las revisiones sistemáticas y los metaanálisis.

Por tanto, en el informe se describen estudios clínicos contenidos en las revisiones sistemáticas y en los metaanálisis (detallados en los subapartados correspondientes), así como estudios clínicos identificados adicionalmente, no pertenecientes a revisiones previas.

Sobre los estudios en marcha y las evaluaciones económicas identificadas, ver los apartados 4.3 y 4.4, respectivamente.

Figura 1. PRISMA: diagrama de selección de artículos en epilepsia refractaria



4.1.2 Descripción de las publicaciones incluidas

Se incluyen un metaanálisis (37), una revisión sistemática de la literatura (29) y ocho estudios clínicos, entre los cuales hay un ensayo clínico y siete estudios observacionales (30, 31, 33-36, 38, 39).

En todos ellos, la variable principal de resultado medida fue la disminución o frecuencia de las crisis epilépticas después de la intervención medida con la escala de Engel. Estas variables se estudiaron en población adulta con epilepsia del lóbulo temporal mesial (n = 185 pacientes), por hamartoma hipotalámico (n = 66 pacientes), epilepsia debido a malformación cavernosa cerebral (n = 19 pacientes) y epilepsia focal sensoriomotora (n = 4 pacientes). Todas ellas hacen referencia a la epilepsia farmacorresistente.

Como variables secundarias de resultado se evaluó la función cognitiva (34), la capacidad para conducir (33) y la calidad de vida en pacientes con epilepsia (30, 32, 34).

El consumo de fármacos antiepilépticos no se incluye como una variable de resultado, son datos descriptivos aportados por los autores en la discusión de dos publicaciones (32, 33).

4.1.2.1. Descripción del metaanálisis incluido

En el metaanálisis se comparó la SRS con Gamma Knife con la termoterapia intersticial inducida por láser guiado (TIL) (37) con el objetivo de evaluar la frecuencia de las crisis epilépticas y otros resultados clínicos después de cada intervención en pacientes con epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal mesial unilateral. Se analizaron 18 estudios clínicos observacionales retrospectivos (sin grupo comparador) y 1 ensayo clínico aleatorizado y controlado. Se incluyeron un total de 415 pacientes en dichos estudios publicados entre 2004 y 2018 (9 estudios observacionales retrospectivos correspondientes a la TIL [250 pacientes], 9 estudios observacionales retrospectivos sin comparador y 1 ensayo clínico aleatorizado controlado correspondientes a la SRS [165 pacientes]). De los 10 estudios referentes a SRS en el metaanálisis, 7 estudios fueron excluidos de este informe por las razones que se describen en el anexo 7, y 3 estudios han sido incluidos en el informe como estudios independientes: 1 estudio observacional retrospectivo (36) 1 prospectivo (35) y 1 ensayo clínico aleatorizado (30).

Los autores realizaron el metaanálisis indirecto teniendo en cuenta las preguntas PICOD (población, intervención, comparador y variable de resultado) de acuerdo a *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis guidelines and recommendations* (40).

Las variables de eficacia/efectividad y seguridad medidas con los resultados obtenidos se describen en el apartado 4.2.1 y 4.2.2, respectivamente.

4.1.2.2. Descripción de la revisión sistemática de la literatura incluida

La revisión sistemática, realizada por la Sociedad Internacional de Radiocirugía estereotáctica (29), tuvo como objetivo resumir la literatura existente sobre el uso de la SRS para el tratamiento de la epilepsia con el fin de hacer una recomendación para la práctica clínica. Los autores revisaron las bases de datos PubMed, Web of Science, Google Scholar y Scopus para identificar artículos en inglés o francés utilizando los términos “epilepsia y radiocirugía”, “epilepsia y radiocirugía” y “epilepsia y acelerador lineal”. Se incluyeron 55 artículos publicados entre enero de 1990 y octubre de 2015 que cumplieran con el criterio de epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal y por hamartoma hipotalámico como primera indicación de radiocirugía estereotáctica. No se hizo metaanálisis de los resultados encontrados. De los 55 estudios incluidos en la revisión sistemática, 49 estudios fueron excluidos de este informe por las razones que se describen en el anexo 8, y 6 estudios han sido incluidos en este informe como estudios independientes: 1 estudio observacional retrospectivo (32) y 5 estudios observacionales prospectivos (31, 33-35, 38). En esta revisión sistemática, el comparador era la cirugía convencional.

Se sintetizaron los resultados relativos a la disminución de la frecuencia de crisis epilépticas utilizando la escala de Engel, se valoraron los cambios histopatológicos y los eventos adversos debido a la intervención. La calidad metodológica de los estudios se clasificó siguiendo los siguientes criterios: nivel 1, ensayo aleatorizado y controlado; nivel 2, estudios prospectivos sin aleatorización con los criterios de inclusión y las variables de resultado definidas; nivel 3, estudios observacionales con grupo de control (cohorte y caso de control), y nivel 4: estudio observacional sin grupo de control (series de caso). Las publicaciones incluidas presentaban un nivel de la evidencia de nivel 2 (n = 4) y 4 (n = 51).

Los resultados de eficacia/efectividad y seguridad se muestran en el apartado 4.2.1 y 4.2.2, respectivamente.

4.1.2.3. Descripción de los estudios clínicos incluidos

Ensayo clínico incluido

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, simple ciego y controlado con el objetivo de comparar la SRS con la lobectomía temporal anterior (LTA) (30) en pacientes con epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal mesial unilateral.

Las variables de resultado medidas fueron la disminución de las crisis epilépticas, la memoria verbal, la calidad de vida (eficacia), y eventos adversos surgidos de la intervención (seguridad). Se utilizaron las herramientas de medida de Engel, *California Verbal Learning Test* y *Quality of Life Inventory in Epilepsy* (QOLIE-89) para determinar la disminución de las crisis epilépticas, la memoria verbal y la calidad de vida, respectivamente. La seguridad se midió en las visitas clínicas por imágenes de resonancia magnética, evaluación del campo visual y de la función cognitiva.

Los resultados de eficacia/efectividad y seguridad se detallan en el apartado 4.2.1 y 4.2.2, respectivamente.

Estudios observacionales incluidos

Se incluyeron siete estudios observacionales: uno con comparador y seis estudios sin comparador, cuyas características se describen en la tabla 5.

El estudio con comparador era observacional, retrospectivo, basado en la revisión de historias clínicas que comparó la SRS con la resección del foco epileptógeno con el objetivo de evaluar la efectividad clínica en el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal (36).

Los restantes 6 estudios revisados eran observacionales, 1 con diseño retrospectivo y 5 prospectivos, descriptivos de la práctica clínica habitual y sin grupo de comparación. Se llevaron a cabo con el objetivo de evaluar la efectividad y la seguridad en pacientes mayores de edad en quienes se realizó la SRS debido a la epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal mesial (4 estudios); a la epilepsia farmacorresistente por hamartoma hipotalámico (1 estudio) y a la epilepsia farmacorresistente focal sensoriomotora (31-36, 38).

Las variables de resultado medidas en todos los estudios fueron la disminución de la frecuencia de crisis epilépticas según la clasificación de Engel (eficacia) y las complicaciones o eventos adversos derivadas de la intervención (seguridad) (31-36).

Adicionalmente, se informó de la calidad de vida, la función cognitiva, la capacidad para conducir, la memoria y el consumo de fármacos antiepilépticos (31-36, 38).

Los resultados de eficacia y seguridad se detallan en el apartado 4.2.1 y 4.2.2, respectivamente.

4.1.3. Descripción de la calidad metodológica de las publicaciones incluidas

El metaanálisis (37) y la revisión sistemática de la literatura (29) recibieron una puntuación 8/11 en AMSTAR por las razones que se muestran en el anexo 9.

El ensayo clínico aleatorizado controlado revisado (30) tuvo una calidad media de acuerdo con la escala de calidad metodológica de ensayos clínicos aleatorizados de la Colaboración Cochrane (25) debido, especialmente, al riesgo alto de sesgo de selección y sesgo de realización (anexo 10).

Las siete publicaciones correspondientes a estudios clínicos observacionales tuvieron una calidad metodológica entre media y baja debido principalmente a tamaños de la muestra pequeños y a la ausencia de comparadores (anexos 11 y 12). Además, en cinco estudios (32, 33, 35, 36, 38) no se detallaron las limitaciones del diseño. En dos estudios (32, 36) no se especificó la duración del seguimiento, y en 3 estudios (34, 35, 38) fue inferior a dos años (tiempo que los autores consideraron necesario para valorar adecuadamente el cambio en las variables de resultado).

Tabla 5. PICOD: descripción de la población, intervención, grupo de comparación, variables de resultados (outcomes) y diseño de los estudios incluidos y relativos a radiocirugía estereotáctica en epilepsia farmacorresistente

Descripción	Grewal <i>et al.</i> , 2018 (37)	McGonigal <i>et al.</i> , 2017 (29)	Barbaro <i>et al.</i> , 2018 (30)	Wang <i>et al.</i> , 2017 (36)	Regis <i>et al.</i> , 2017 (38)	Lee <i>et al.</i> , 2015 (31)	Mathieu <i>et al.</i> , 2010 (32)	McGonigal <i>et al.</i> , 2014 (33)	Usami <i>et al.</i> , 2012 (35)	Quigg <i>et al.</i> , 2011 (34)
Población, n (rango de edad, país)	Epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal mesial unilateral 415 pacientes ≥18 años Múltiple**	Epilepsia farmacorresistente en varias localizaciones/ etiología (lóbulo temporal mesial, hamartoma hipotalámico; cavernoma; epilepsia extratemporal) y en casos tratados anteriormente con callosotomía paliativa 82 pacientes ≥18 años Múltiple**	Epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal mesial unilateral 58 pacientes ≥18 años EEUU, Reino Unido e India	Epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal mesial unilateral 78 pacientes ≥18 años China	Epilepsia farmacorresistente por hamartoma hipotalámico 57 pacientes 3-57 años Francia	Epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal mesial unilateral con esclerosis del hipocampo 12 pacientes ≥18 años Corea	Epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal mesial unilateral 58 pacientes ≥18 años Canadá	Epilepsia farmacorresistente focal sensoriomotora 4 pacientes 18-31 años Francia	Epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal mesial unilateral 7 pacientes ≥18 años Japón	Epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal mesial 30 pacientes ≥18 años EEUU
Intervención	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife Por acelerador lineal, LINAC (se recogen las dos modalidades)	Radiocirugía estereotáctica	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife
Comparación	Termoterapia intersticial inducida por láser guiado	Sin grupo de comparación	Lobectomía temporal anterior	Cirugía convencional con resección del foco epileptógeno	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación

Descripción	Grewal <i>et al.</i> , 2018 (37)	McGonigal <i>et al.</i> , 2017 (29)	Barbaro <i>et al.</i> , 2018 (30)	Wang <i>et al.</i> , 2017 (36)	Regis <i>et al.</i> , 2017 (38)	Lee <i>et al.</i> , 2015 (31)	Mathieu <i>et al.</i> , 2010 (32)	McGonigal <i>et al.</i> , 2014 (33)	Usami <i>et al.</i> , 2012 (35)	Quigg <i>et al.</i> , 2011 (34)
Variables de resultados (<i>outcomes</i>)	Frecuencia de las crisis epilépticas: clasificación de Engel	Frecuencia de las crisis epilépticas: clasificación de Engel	Disminución de las crisis epilépticas: clasificación de Engel Memoria verbal: <i>California Verbal Learning Test</i> Escala de memoria de Wechsler Calidad de vida: QOLIE-89	Frecuencia de las crisis epilépticas: clasificación de Engel	Frecuencia de las crisis epilépticas: clasificación de Engel	Frecuencia de las crisis epilépticas: clasificación de Engel Calidad de vida: QOLIE-89	Frecuencia de las crisis epilépticas: clasificación de Engel Consumo de fármacos antiepilépticos*	Frecuencia de las crisis epilépticas: clasificación de Engel Consumo de fármacos antiepilépticos* Medidas de funcionalidad: conducir	Frecuencia de las crisis epilépticas: clasificación de Engel	Frecuencia de las crisis epilépticas: clasificación de Engel Memoria verbal: <i>California Verbal Learning Test</i> Escala de memoria de Wechsler Calidad de vida: QOLIE-10 Función cognitiva: <i>Trail Making Test Parts A and B</i>
Diseño del estudio	Metaanálisis	Revisión sistemática	Experimental, aleatorizado, simple ciego y controlado	Observacional, retrospectivo, comparativo	Observacional, prospectivo	Observacional, prospectivo	Observacional, retrospectivo de series de casos	Observacional, prospectivo de la práctica clínica habitual	Observacional, prospectivo	Prospectivo, piloto, multicéntrico

DE: desviación estándar; EEUU: Estados Unidos; QOLIE: Quality of Life Inventory in Epilepsy.

* El consumo de fármacos antiepilépticos no se incluye como una variable de resultado; son datos descriptivos aportados por los autores en la discusión de la publicación.

** Se trata de metaanálisis de estudios llevados a cabo en diversos países, razón por la cual se indica como de realización en “múltiples” localizaciones.

4.2 Resultados clínicos

4.2.1. Eficacia/efectividad

Variable: disminución de la frecuencia de las crisis epilépticas

De acuerdo con las 10 publicaciones incluidas, la disminución de la frecuencia de las crisis epilépticas con la SRS se consigue en un 30% (35, 38) de los pacientes tras un mínimo de 2 años de seguimiento. Los porcentajes de pacientes con disminución de las crisis epilépticas fueron más altos entre los individuos con epilepsia farmacorresistente por el lóbulo temporal mesial frente a la proporción más pequeña de pacientes con epilepsia farmacorresistente por hamartoma hipotalámico.

En el metaanálisis, la disminución de la frecuencia de las crisis epilépticas fue similar con la TIL y con la SRS, siendo 50% (IC 95%, 44%-56%) y 42% (IC 95%, 27%-59%), respectivamente ($p = 0,39$) (37).

En la revisión sistemática de la literatura, el porcentaje de pacientes que consiguió el control de las crisis epilépticas tras la SRS fue muy heterogéneo entre las publicaciones incluidas, variando de un 6% hasta un 67% de los pacientes. El periodo de seguimiento también fue dispar entre 16 meses y 175 meses, dependiendo de los estudios citados (29).

En el ensayo clínico, en 16 (52%) y en 21 (75%) pacientes, las crisis epilépticas farmacorresistentes e incapacitantes remitieron a los 36 meses desde la realización de la SRS y la lobectomía temporal anterior (LTA), respectivamente (tabla 6). Con la SRS, 2 pacientes presentaron disminución de las crisis epilépticas a los 3 meses tras la intervención; con la LTA, la disminución de las crisis fue inmediata. Un total de 22 pacientes estaban sin crisis epilépticas a los 3 meses tras la intervención con la LTA (30).

En los estudios observacionales, la frecuencia de las crisis epilépticas disminuyó con la SRS en el 30% (38) y de los pacientes tras un seguimiento que osciló entre 2 años (33, 41) y 3 años (38) (tabla 6). Se utilizó la clasificación de Engel: Ia, completamente libre de crisis desde la cirugía, y Ib, solamente crisis parciales simples no incapacitantes desde la cirugía.

En concreto, la clase I de Engel se alcanzó con la radiocirugía estereotáctica entre un 28% y un 72% de los pacientes con epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal mesial (31, 34, 36), y con epilepsia farmacorresistente focal sensoriomotora (32). Con menor frecuencia, en un 33% de los pacientes, las crisis también remitieron o disminuyeron en una proporción significativa de pacientes con epilepsia farmacorresistente asociada a hamartoma hipotalámico (38). No obstante, el número de pacientes en los que se consigue la disminución de las crisis epilépticas, entendido como resolución o disminución significativa de la frecuencia, es muy variable entre las publicaciones debido a la disparidad de los tamaños de las muestras y la duración del seguimiento.

Variable: función cognitiva

La valoración de la función cognitiva se incluyó como variable de resultado en un solo estudio observacional (sin comparador), prospectivo y multicéntrico con pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial (34). Se utilizó el *Trail Making Test Parts A and B* (TMT-A y TMT-B) (42), en la que una disminución de la puntuación indica mejora de la función cognitiva.

Así, la función cognitiva de los pacientes mejoró a lo largo de los 2 años de seguimiento tras recibir la SRS. La puntuación en el test TMT-A y TMT-B disminuyó $-1,4 \pm 11,5$ y $-3,7 \pm 19,5$ puntos, respectivamente. En los primeros 12 meses, la función cognitiva tendió a empeorar coincidiendo con la aparición de edema cerebral, y tendió a mejorar a los 24 meses de seguimiento con la desaparición del mismo (34).

Variable: calidad de vida

La calidad de vida se midió en 3 publicaciones como variable de resultado (30, 32, 34) utilizando el cuestionario QOLIE-89 (43) o su versión corta QOLIE-10 (44).

En el ensayo clínico aleatorizado revisado (30), la calidad de vida relacionada con la epilepsia medida con el cuestionario QOLIE-89 mejoró en todos los pacientes con disminución de las crisis epilépticas, con una diferencia media de $16,11 \pm 3,94$ puntos a los 36 meses desde la valoración basal. No se observaron diferencias significativas entre las dos intervenciones, SRS y LTA.

En uno de los estudios observacionales (34), la calidad de vida relacionada con la epilepsia también mejoró después de la intervención de radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife con una diferencia media de $5,3 \pm 7,8$

puntos en el cuestionario QOLIE-10, mientras que en otro estudio observacional (32), utilizando el cuestionario QOLIE-89, de un total de 9 pacientes, 2 de ellos mejoraron su calidad de vida y otros 2 no lo hicieron.

En las 3 publicaciones, la calidad de vida mejoró únicamente en los pacientes que resultaron tener una disminución de las crisis epilépticas (tabla 6).

Variable: satisfacción con el tratamiento

La satisfacción del tratamiento no se incluyó como variable de resultado en ninguna de las publicaciones incluidas.

Variable: funcionalidad o discapacidad

En los estudios clínicos incluidos, no se midieron como variable de resultado ni la funcionalidad ni la discapacidad física, social o intelectual. No obstante, en el estudio observacional descrito por McGonigal (33) se reportó recuperación de la funcionalidad física e independencia en 2 de 4 pacientes, teniendo en cuenta su capacidad de conducción de automóvil.

Variable: consumo de fármacos antiepilépticos

El consumo de fármacos antiepilépticos no se incluyó como una variable de resultado en ninguna de las publicaciones incluidas, pero en dos estudios observacionales (31, 33) se recogieron el cambio de dosis y el número de fármacos antiepilépticos que consumían los pacientes antes y después de la intervención (en la discusión). En las dos publicaciones restantes revisadas, se alcanzaron reducciones de las dosis y del número de fármacos antiepilépticos en hasta el 50% de los pacientes (31, 33) cuando la intervención fue SRS con Gamma Knife.

El perfil GRADE de las publicaciones incluidas relativas a epilepsia farmacorresistente se puede consultar en la tabla 7.

Tabla 6. Características de los estudios y resultados de eficacia de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica en epilepsia farmacorresistente

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Barbaro et al., 2018 (30)	Epilepsia del lóbulo temporal mesial unilateral farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica (SRS)	Lobectomía temporal anterior (LTA)	Disminución de las crisis epilépticas incapacitantes	16 pacientes (52%) sometidos a la SRS y en 21 (75%) a la LTA	Meses 25-36	NR	58	Alta	--
					Calidad de vida (QOLIE-89)	16,11 ± 3,94 (diferencia media a los 36 meses desde la determinación basal de los pacientes con disminución de crisis)					
Wang et al., 2017 (36)	Epilepsia del lóbulo temporal mesial	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Cirugía	Frecuencia de las crisis epilépticas	31/41 pacientes en clase de Engel I (cirugía) 27/37 pacientes en clase de Engel I (unidad de Gamma Knife)	NR	NR	78	Media	Incluye pacientes pediátricos
Regis et al., 2017 (38)	Hamartoma hipotalámico	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Frecuencia de las crisis epilépticas (clasificación de Engel)	15/48 en clase de Engel I 15/48 en clase de Engel II 18/58 en clase III y IV	3 años	NR	57; un seguimiento adecuado solo se llevó a cabo de 48 pacientes	Media	Incluye pacientes pediátricos
Lee et al., 2015 (31)	Epilepsia del lóbulo temporal mesial unilateral farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Frecuencia de las crisis epilépticas	6/12 pacientes libres de crisis epilépticas (clase de Engel Ia) en el último seguimiento	2 años	NR	12	Media	

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
	con esclerosis hipocampal				Consumo de fármacos antiepilépticos	<p>6/12 pacientes redujeron la dosis de fármacos antiepilépticos</p> <p>3/12 pacientes mantuvieron la misma dosis</p> <p>2/6 pacientes añadieron un fármaco antiepiléptico a su tratamiento preintervención</p> <p>1/12 pacientes cambió tratamiento</p>					
					Consumo de fármacos antiepilépticos	<p>7/19 pacientes dejaron de consumir fármacos antiepilépticos</p> <p>4/19 pacientes redujeron el número de fármacos antiepilépticos</p> <p>8/19 pacientes mantuvieron el mismo tratamiento</p>					
McGonigal et al., 2014 (33)	Epilepsia focal sensoriomotora	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Frecuencia de las crisis epilépticas ²	2/4 pacientes con mejora progresiva, clasificación de Engel 1b	2 años	NR	4	Media	--

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
					Consumo de fármacos antiepilépticos	2/4 pacientes redujeron el número de fármacos antiepilépticos 2/4 pacientes: NA					
					Medidas de funcionalidad	Mejora en la funcionalidad 2/4 pacientes capaces de conducir un coche					
Usami et al., 2012 (35)	Epilepsia del lóbulo temporal mesial unilateral farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Frecuencia de las crisis epilépticas	2/7 libres de crisis epilépticas (clasificación de Engel I) 2/7 pacientes con reducción de crisis epilépticas	NR	NR	7	Baja	--
Quigg et al., 2011 (34)	Epilepsia del lóbulo temporal mesial	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Memoria verbal (California Verbal Learning Test)	CVLT, determinación basal: $8,6 \pm 3$ 24 meses postintervención - DB: $-1 \pm 3,1b$	24-36 meses	NR	30	Baja	--
				Función cognitiva	TMTA, determinación basal \pm DE: $30,7 \pm 11,2$ 24 meses postintervención - DB: $-1,4 \pm 11,5b$						

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
					Calidad de vida: QOLIE-10	Determinación basal: 25,2 ± 5,3 36 meses postintervención - DB: -5,3 ± 7,8b					
Mathieu et al., 2011 (32)	Hamartoma hipotalámico	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Frecuencia de las crisis epilépticas (clasificación de Engel)a	4/9 clase de Engel 1 1/9 clase de Engel 2 4/9 clase de Engel III y IV	2 años	NR	9	Baja	El estudio incluye 2 pacientes <18 años
					Calidad de vida: QOLIE-89	2/9 pacientes mejoraron su calidad de vida En 2/9 no hubo mejora en la calidad de vida En 5/9 no se evaluó la calidad de vida					

NR: no reportado, QOLIE: Quality of Life Inventory in Epilepsy; TMTA: Trail Making Test part A; SRS: Stereotactic Radiosurgery; LTA: lobectomía temporal anterior; DB: determinación basal.

Clasificación de Engel en relación con los resultados quirúrgicos en epilepsia:

Clase I. Libre de crisis incapacitantes

- a. Completamente libre de crisis desde la cirugía
- b. Solamente crisis parciales simples no incapacitantes desde la cirugía
- c. Algunas crisis incapacitantes después de la cirugía, pero libre de estas por más de 2 años
- d. Crisis generalizadas al discontinuar los medicamentos

Clase II. Crisis rara vez incapacitantes, casi libre de crisis

- a. Inicialmente libre de crisis incapacitantes, pero persisten algunas crisis

- b. Crisis incapacitantes rara vez desde la cirugía
- c. Ocasionalmente crisis incapacitantes desde la cirugía, pero muy raro en los últimos 2 años
- d. Solamente crisis nocturnas

Clase III. Mejoría significativa

- a. Mejoría significativa
- b. Intervalos prolongados libre de crisis siendo más del 50% del periodo de seguimiento, pero no mayor de 2 años

Clase IV. Sin mejoría significativa

- a. Reducción mínima apreciable de crisis
- b. Sin cambio apreciable en las crisis
- c. Empeoramiento de las crisis

^a El resultado de las variables viene definido por el número de pacientes con disminución o frecuencia de crisis epilépticas definido por la clase de Engel / total de pacientes.

^b Una mejora en la puntuación indica una mejora en la función evaluada.

Tabla 7. Perfil GRADE de las publicaciones incluidas relativas a epilepsia farmacorresistente

Evaluación de la calidad	Resultado	Importancia de la variable (conclusión)	Evaluación de la calidad	Resultado	Importancia de la variable (conclusión)	Evaluación de la calidad	Resultado
Número de estudios (número de participantes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia		
Variable 1: control de las crisis epilépticas (clasificación de Engel)							
8 (291) (30-36, 38)	1/9 aleatorizado, simple ciego, controlado 1/9 observacional retrospectivo basado en revisión del historial clínico con comparador 7/9 estudios observacionales sin comparador	NA	NA	Bajo; todos los estudios describen los resultados significativos y no significativos adecuadamente	Media	30%-50% de disminución de las crisis epilépticas	La radiocirugía estereotáctica ha demostrado la disminución de las crisis epilépticas en hasta un 50% de los pacientes en publicaciones con una calidad de la evidencia media/baja
Variable 2: función cognitiva (Trail Making Test A and B)							
1 (30) (34)	1 estudio observacional	NA	NA	Bajo; el estudio describe los resultados con la escala adecuada y los resultados significativos y no significativos adecuadamente	Baja	TMTA, determinación basal \pm DE: 30,7 \pm 11,2 24 meses postintervención - DB: -1,4 \pm 11,5 ^b	La radiocirugía estereotáctica mejoró la función cognitiva en un estudio observacional multicéntrico
Variable 3: calidad de vida específica para epilepsia (QOLIE-89 y QOLIE-10)							
3 (97) (30, 32, 34)	1/3 aleatorizado, simple ciego, controlado 2/3 estudios observacionales sin grupo comparador	NA	NA	Bajo; todos los estudios describen los resultados significativos y no significativos adecuadamente	Media	Hay una mejora de la calidad de vida cuando se consigue la disminución de las crisis epilépticas	La radiocirugía estereotáctica mejoró la calidad de vida de los pacientes en publicaciones con una calidad metodológica media/baja
Variable: satisfacción del paciente							

Evaluación de la calidad	Resultado	Importancia de la variable (conclusión)	Evaluación de la calidad	Resultado	Importancia de la variable (conclusión)	Evaluación de la calidad	Resultado
Número de estudios (número de participantes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia		
La variable de resultados de satisfacción del paciente no se ha evaluado en la literatura estudiada	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Variable: funcionalidad (capacidad para conducir)							
1 (4) (33)	1 estudio observacional sin grupo comparador	NA	NA	Alto; no se define la escala para medir funcionalidad: se describe de forma narrativa	Baja	Mejora la funcionalidad: 2/4 pacientes son capaces de conducir	La radiocirugía estereotáctica ha demostrado mejorar la funcionalidad de pacientes en publicaciones con una calidad de la evidencia baja
Variable: consumo de fármacos antiepilépticos							
2 (35) (32, 33)	2 estudios observacionales sin grupo comparador	NA	NA	Alto; no se incluye en los estudios como una variable de resultado, sino en la discusión	Baja	Disminución de la dosis o del número de fármacos antiepilépticos tras la intervención	La mayoría de los pacientes han continuado usando fármacos antiepilépticos después de la radiocirugía estereotáctica, aunque disminuyendo la dosis o el número de fármacos

NA: no aplica.

^b Una disminución de la puntuación indica mejora de la función cognitiva en la escala TMT.

4.2.2. Seguridad

Efectos adversos derivados del uso de la tecnología

En el metaanálisis, las complicaciones atribuidas a la intervención fueron más frecuentes en la SRS (32% [IC 95%, 20%-46%] ($p = 0,06$)) en comparación con la TIL (20% [IC 95%, 14%-26%]). La complicación más común fue el compromiso del campo visual ($n = 12$ y $n = 21$ para la TIL y la SRS, respectivamente) (37). Con la SRS, se observaron edema cerebral ($n = 11$) y aparición de síntomas psicóticos con deterioro cognitivo ($n = 7$) (37).

En la revisión sistemática, el evento adverso más frecuente fue el compromiso del campo visual que apareció en el 50% de los pacientes. Los eventos adversos estuvieron mayoritariamente relacionados con caídas a causa de una crisis epiléptica después de la intervención con radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, y durante el periodo de seguimiento (29).

En el ensayo clínico aleatorizado, en el que se comparó la SRS frente a la LTA (30), se documentaron 14 eventos adversos asociados a la intervención (5 serios; 9 no serios) en 12 pacientes (39%) con la SRS, y 5 eventos (2 serios; 3 no serios) en 3 pacientes (11%) sometidos a la LTA. En los pacientes sometidos a la SRS, los eventos adversos estuvieron presentes hasta 16 meses tras la intervención. Todos los eventos adversos debidos a la SRS habían desaparecido al final del ensayo clínico (36 meses). En los pacientes sometidos a la LTA, los efectos adversos desaparecieron a los 3 meses de la intervención. Los más frecuentes fueron el edema cerebral ($n = 3$), el dolor de cabeza ($n = 5$) y el incremento de las crisis epilépticas ($n = 3$) (30) (tabla 8).

En los estudios clínicos observacionales, los eventos adversos asociados a la intervención fueron mayoritariamente dolor de cabeza (10%-50%) y edema cerebral (15%) (31, 33, 35), que se trataron con analgésicos y corticosteroides, respectivamente. En los estudios en los que se reportaron eventos adversos, estos habían remitido en el 85% de los pacientes. Sin embargo, se observó necrosis por radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife en el seguimiento a largo plazo en el estudio de Usami *et al.* en el año 2012 (35) (tabla 8). En el estudio con pacientes con epilepsia debido a hamartoma hipotalámico no se aportaron datos sobre los eventos adversos asociados a la intervención (32).

Tabla 8. Características de los estudios y eventos adversos derivados de la intervención de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica en epilepsia farmacorresistente

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultados	Tiempo de seguimiento				
Barbaro et al., 2018 (30)	Epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal mesial unilateral	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica (SRS)	Lobectomía temporal anterior (LTA)	Eventos adversos debido a SRS	Edema cerebral: 3/31 pacientes Dolor de cabeza: 5/31 pacientes Exacerbación de la crisis: 3/31 pacientes	Meses 25-36	NR	58	Media	--
					Eventos adversos debido a LTA	Cerebritis y hematoma subdural: 1/27 pacientes Infección de la herida: 2/27 pacientes					
Wang et al., 2017 (36)	Epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal mesial unilateral	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Cirugía	Eventos adversos debido a la unidad de Gamma Knife	Síntomas mentales: 3/37 pacientes Hematoma extradural: 1/37 pacientes Empeoramiento de la memoria: 1/37 pacientes	NR	NR	78	Media	Incluye pacientes pediátricos
					Eventos adversos debido a cirugía	Síntomas mentales: 4/41 pacientes Déficit del campo visual: 4/41 pacientes Hematoma extradural: 5/41 pacientes Empeoramiento de la memoria: 3/41 pacientes					

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultados	Tiempo de seguimiento				
Regis et al., 2017 (38)	Epilepsia farmacorresistente por hamartoma hipotalámico	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin comparador	Eventos adversos debido a la intervención	Poiquilotermia: 3/57 pacientes Aumento transitorio de crisis epilépticas: 8/57 pacientes	3 años	NR	57; un seguimiento adecuado solo se llevó a cabo de 48 pacientes	Media	Incluye pacientes pediátricos
Lee et al., 2015 (31)	Epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal mesial unilateral con esclerosis hipocampal	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin comparador	Evento adverso debido a la intervención	Edema cerebral: 1/12 pacientes	2 años	NR	12	Media	--
McGonigal et al., 2014 (33)	Epilepsia farmacorresistente focal sensoriomotora	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin comparador	Evento adverso debido a la intervención	Dolor de cabeza: 2/4 pacientes	2 años	NR	4	Media	--
Usami et al., 2012 (35)	Epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal mesial unilateral	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin comparador	Evento adverso debido a la intervención	Dolor de cabeza: 1/7 pacientes Necrosis sintomática por radiación: 2/7 pacientes	NR	NR	7	Baja	--
Quigg et al., 2011 (34)	Epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal mesial unilateral	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin comparador	Evento adverso debido a la intervención	NR	24-36 meses	NR	30	Baja	--
Mathieu et al., 2011 (32)	Epilepsia farmacorresistente por hamartoma hipotalámico	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin comparador	Evento adverso debido a la intervención)	NR	3 años	NR	9	Baja	El estudio incluye 2 pacientes <18 años

NR: no reportado; SRS: Stereotactic Radiosurgery; LTA: lobectomía temporal anterior.

4.3 Estudios en marcha

No se identificaron estudios en marcha (fecha de consulta: 20 de noviembre de 2020) de radiocirugía funcional para la indicación de epilepsia refractaria. En el registro de ensayos clínicos en marcha (ClinicalTrials.gov), no se referencia ningún estudio que se esté realizando en epilepsia refractaria utilizando la intervención de radiocirugía estereotáctica.

4.4 Eficiencia

Para la evaluación económica de la SRS en la indicación de epilepsia farmacorresistente se incluyeron dos estudios, cuyas características PICOD (población, intervención, comparación, *outcomes* y diseño del estudio) se muestran en la tabla 9.

Un estudio compara costes directos e indirectos entre la SRS y la LTA (45) y otro estudio informa de los costes estimados de cirugía frente a la SRS con Gamma Knife como objetivo secundario (46).

La calidad de la evidencia de los dos estudios económicos se muestra en el anexo 13. En esta herramienta, una puntuación más alta indica una mejor calidad del estudio económico. Se obtuvo una puntuación 17/21 para el estudio de Langfitt *et al.* (2019) (45) y de 6/21 para el estudio de Han *et al.* (2015) (46). En el primero (45) se consideró un tiempo de 3 años y se estudió cómo variaron los costes durante este periodo de tiempo, mientras que en el segundo (46) únicamente se estimó el coste sanitario directo puntual de la intervención. Los dos estudios presentaron adecuadamente las limitaciones y los conflictos de interés que se pudieran presentar.

Tabla 9. PICOD: descripción de la población, intervención, grupo de comparación, variables de resultados (*outcomes*) y diseño de los estudios económicos revisados de SRS en epilepsia farmacorresistente

Descripción	Langfitt <i>et al.</i> , 2019 (45)	Han <i>et al.</i> , 2015 (46)
Población (país y año)	Epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal mesial unilateral EEUU (2012-2015)	Epilepsia farmacorresistente por esclerosis hipocampal temporal China (2010-2011)
Intervención	Radiocirugía estereotáctica	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife
Comparación	Lobectomía temporal anterior	Cirugía
VARIABLES DE RESULTADOS (<i>outcomes</i>)	Costes medios directos anuales (visitas ambulatorias, hospitalizaciones, pruebas de laboratorio, cuidado dental, urgencias, fármacos antiepilépticos, medicación psiquiátrica) Costes medios indirectos anuales (pérdida de empleo y baja laboral) Porcentaje de curación tras la intervención**	Coste medio de la intervención
Diseño	Comparación de costes directos e indirectos de la intervención	Comparación de coste medio de la intervención
Horizonte temporal	3 años	Puntual
Perspectiva	Financiador	NR
Calidad del estudio*	17/21	6/21

NR: no reportado; EEUU: Estados Unidos.

* La calidad del estudio fue evaluada con "Instrumento para la Evaluación de la Calidad de los Análisis Económicos en la Evaluación de Tecnologías Sanitarias".

** Se definió como el porcentaje de pacientes con disminución de la frecuencia de crisis epilépticas basado en la escala de Engel.

4.4.1 Estudio económico comparativo de costes directos e indirectos

Se trata de un estudio de comparación de costes directos e indirectos (45) que se basó en el ensayo clínico ROSE (30). Según los autores, no hubo diferencia significativa entre los costes totales de tratamiento y seguimiento de la SRS (n = 20, coste medio/paciente/año = US\$ [dólares americanos] 76.600, IC 95% = 50.700-115.600) frente a la LTA (n = 18; coste medio/paciente/año= US\$ 79.000, IC 95% = 60.090-103.800).

El coste directo medio de la SRS fue más bajo durante los primeros 6 meses siendo de US\$ 10.000 por paciente, pero se incrementaron hasta alcanzar un coste medio directo de US\$ 14.200 a los 18 meses comparado con la LTA. Por otro lado, el coste directo inicial de la LTA fue más alto que el de la SRS, pero los costes directos medios disminuyeron a lo largo del seguimiento, pasando de un coste directo por paciente de US\$ 12.700 en los primeros 6 meses a un coste directo por paciente de US\$ 9.800 a los 18 meses. Las hospitalizaciones debidas a los eventos adversos relacionados con la intervención (dolor de cabeza, edema cerebral, incremento de crisis epilépticas y hematoma subdural) explicaron el incremento mayor de los costes relacionados con la SRS en comparación con la LTA a los 18 meses (tabla 10) (45).

A lo largo del seguimiento de 3 años, los costes indirectos por pérdida de empleo y baja laboral se mantuvieron sin cambios para la SRS (US\$ 14.800) (45), mientras que disminuyeron en los pacientes que recibieron la LTA (variaron de US\$ 13.700 a US\$ 11.900) porque se pudieron incorporar al trabajo.

Tabla 10. Costes directos e indirectos estimados en US\$ para la LTA y para la SRS en pacientes con epilepsia farmacorresistente (45)

			LTA		SRS	
			Año 1	Año 3	Año 1	Año 3
Costes	Elementos de costes	US\$ (año 2017)	US\$ (año 2017)	US\$ (año 2017)	US\$ (año 2017)	Elementos de costes
Costes directos	Visitas ambulatorias	400	200	300	400	Visitas ambulatorias
	Hospitalizaciones	1.400	500	2.900	1.200	Hospitalizaciones
	Pruebas de laboratorio	30	10	10	20	Pruebas de laboratorio
	Otros procedimientos	300	200	300	500	Otros procedimientos
	Cuidado dental	100	100	10	30	Cuidado dental
	Urgencias	20	0	100	100	Urgencias
	Fármacos antiepilépticos	17.900	12.900	15.800	15.800	Fármacos antiepilépticos
	Medicación psiquiátrica	1.650	1.400	1.400	600	Medicación psiquiátrica
Costes indirectos	Pérdida de empleo y baja laboral	13.700	11.900	14.800	14.800	Pérdida de empleo y baja laboral

LTA: lobectomía temporal anterior; SRS: radiocirugía estereotáctica; US\$: dólares americanos.

4.4.2 Estudio que informa del coste puntual de la intervención

En el estudio de costes de la intervención de la cirugía frente a la SRS con Gamma Knife, el coste medio fue de US\$ 1.311,50 y US\$ 2.786,90, respectivamente en el año 2010. La tasa de curación fue del 92,60% para el grupo que recibió cirugía y del 53,79% para el grupo intervenido con la SRS con Gamma Knife a los 6 meses postintervención (46). Este estudio no aporta otros datos económicos.

4.5 Síntesis de resultados de eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia de la radiocirugía estereotáctica: epilepsia farmacorresistente

Se ha realizado la valoración explícita de la calidad de la evidencia para cada variable relevante según los criterios GRADE (28). Se han proporcionado previamente sinopsis de la evidencia en tablas.

Los marcos EtD son una evolución de las tablas de la evidencia a la recomendación de GRADE en los que se dispone de tres secciones principales: formulación de la pregunta, evaluación de los criterios a evaluar y conclusiones alcanzadas.

Tabla 11. Marco de la evidencia a la decisión (EtD) de la epilepsia

Formulación de la pregunta		
¿Debe incluirse la radiocirugía estereotáctica para el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente en el Sistema Nacional de Salud en España?		
Pregunta detallada	Población:	Pacientes con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente o refractaria al tratamiento habitual
	Intervención:	Radiocirugía estereotáctica (Gamma Knife, Cyber Knife o acelerador lineal, LINAC)
	Comparación:	Sin comparador (8 estudios) Termoterapia intersticial inducida por láser guiado (1 estudio) Lobectomía temporal anterior (1 estudio) Cirugía convencional con resección del foco epileptógeno (1 estudio)
Ámbito de aplicación (contexto):	Nacional (España), hospitalario, Unidad de Epilepsia con programa de cirugía de la epilepsia; neurólogos, neurocirujanos, planificadores y gestores sanitarios hospitalarios	
Perspectiva:	Sistema Nacional de Salud	
Subgrupos:	Pacientes con epilepsia farmacorresistente por distintas etiologías: del lóbulo temporal mesial (n = 185 pacientes), por hamartoma hipotalámico (n = 66 pacientes), por malformación cavernosa cerebral (cavernoma) (n = 19 pacientes) focal sensoriomotora (n = 4 pacientes).	

Formulación de la pregunta

<p>Antecedentes:</p>	<p>La epilepsia es definida como una enfermedad que se caracteriza por una predisposición continuada a la aparición de crisis epilépticas, y que se acompaña de consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales (47).</p> <p>Alrededor de 1/3 de los pacientes (de un 30% a un 40%) tiene una epilepsia que es farmacorresistente (47).</p> <p>Epilepsia farmacorresistente es aquella en la que ha fracasado el ensayo terapéutico con dos fármacos antiepilépticos (en monoterapia o en combinación), que han sido bien tolerados y adecuadamente seleccionados y empleados, para conseguir una desaparición o remisión de las crisis mantenida en el tiempo (47).</p> <p>En España, unos 100.000 pacientes padecen una epilepsia farmacorresistente, según datos de la Sociedad Española de Neurología (SEN) (6).</p> <p>Actualmente, la cirugía de la epilepsia intenta mejorar el tratamiento y control de las crisis, minimizando efectos adversos y favoreciendo positivamente la calidad de vida de los pacientes. Su propósito es la eliminación o disminución de las crisis epilépticas (47).</p> <p>El objetivo fundamental será la resección de la zona epileptógena sin producir déficits al paciente (cirugía resectiva) (47).</p> <p>La radiocirugía estereotáctica utiliza haces de radiación enfocados de forma precisa para tratar los tumores, otros problemas en el cerebro y otras partes del cuerpo.</p> <p>Emplea imágenes tridimensionales para dirigir altas dosis de radiación al área afectada con un impacto mínimo en el tejido saludable que la rodea (48).</p> <p>La precisión de la radiocirugía estereotáctica supone un daño mínimo a los tejidos sanos circundantes (48).</p> <p>En la mayoría de los casos, la radiocirugía estereotáctica representa un menor riesgo de efectos secundarios en comparación con los otros tipos de cirugía tradicional (48).</p> <p>Se utilizan dos tipos principales de tecnología para administrar radiación durante la radiocirugía estereotáctica en el cerebro y otras partes del cuerpo (48):</p> <ul style="list-style-type: none"> • La unidad Gamma Knife • Las máquinas de acelerador lineal (LINAC) 	
<p>Problema:</p> <p>¿Es el problema una prioridad?</p>	<p>0 No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 No</p> <p>0 Probablemente no</p> <p>X Probablemente sí</p> <p>0 Sí</p>	<p>Evidencia:</p> <p>Alrededor de 1/3 de los pacientes (de un 30% a un 40%) tiene una epilepsia que es farmacorresistente (47).</p> <p>En España, unos 100.000 pacientes padecen una epilepsia refractaria o farmacorresistente, según datos de la SEN (6).</p> <p>Información adicional:</p> <p>La epilepsia farmacorresistente es una entidad de difícil manejo (49).</p> <p>La farmacorresistencia en epilepsia impacta negativamente en la calidad de vida y aumenta significativamente el riesgo de muerte prematura (49).</p> <p>En 2008, el coste total medio anual de un paciente con epilepsia farmacorresistente era de € 6.838 (€ 8.100) en España. Los costes directos sanitarios ascendían a € 4.977 (€ 6.490) y los costes indirectos a € 1.618 (€ 4.527) (50). Este coste resulta inferior al calculado para el paciente con esclerosis múltiple, enfermedad cerebrovascular, demencia o enfermedad de Parkinson pero superior al de un paciente con migraña (50).</p>

Formulación de la pregunta

<p>Efectos esperados deseables:</p> <p>¿Qué importancia tienen los efectos deseables esperados?</p>	<p>0 No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 Trivial</p> <p>X Pequeña</p> <p>0 Moderada</p> <p>0 Grande</p>	<p>Evidencia:</p> <p>De media a baja.</p> <p>Información adicional:</p> <p>En pacientes con epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal mesial, la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife tiene una eficacia similar a la TIL (metaanálisis) (37) y a la cirugía con resección del foco epileptógeno (36).</p> <p>La radiocirugía estereotáctica es menos eficaz frente a la LTA, con la que se consigue el control más inmediato y por tiempo más prolongado de las crisis epilépticas (30). En este estudio no se especifica la tipología de la radiocirugía estereotáctica.</p> <p>Con la SRS se puede obtener un control satisfactorio de las crisis (Engel I) en pacientes con epilepsia temporal y con epilepsia farmacorresistente focal sensoriomotora (32). Con menor frecuencia (alrededor de un 30%), puede lograrse en pacientes con epilepsia farmacorresistente asociada a hamartoma hipotalámico (sin grupo comparador) (38).</p> <p>La proporción de pacientes que logran el control de las crisis epilépticas puede variar considerablemente en función del tiempo de observación o seguimiento del paciente tras la intervención (29).</p> <p>La función cognitiva mejora con el tiempo tras la intervención y con la resolución de eventos adversos no deseados como el edema cerebral que pueden aparecer tras la radiocirugía estereotáctica (34).</p> <p>La calidad de vida relacionada con la epilepsia de los pacientes mejora si hay disminución de las crisis epilépticas (30, 32, 34).</p> <p>El consumo de fármacos antiepilépticos puede disminuir en hasta el 50% de los pacientes tras la radiocirugía estereotáctica (31, 33).</p>
<p>Efectos esperados no deseables:</p> <p>¿Qué importancia tienen los efectos indeseables esperados?</p>	<p>0 No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 Grande</p> <p>0 Moderada</p> <p>X Pequeña</p> <p>0 Trivial</p>	<p>Evidencia:</p> <p>De media a baja.</p> <p>Información adicional:</p> <p>El efecto adverso asociado a la intervención quirúrgica de la SRS más frecuentemente documentado es el compromiso del campo visual (33, 37). Con menos frecuencia, aparecen edema cerebral, dolor de cabeza, incremento de las crisis epilépticas tras la intervención que remiten durante el seguimiento del paciente (30-35).</p>
<p>Certeza de la evidencia:</p> <p>¿Cuál es el grado de certidumbre global de la evidencia sobre la evidencia obtenida?</p>	<p>0 No hay estudios incluidos</p> <p>0 Muy bajo</p> <p>X Bajo</p> <p>0 Moderado</p> <p>0 Alto</p>	<p>Evidencia:</p> <p>De media a baja.</p> <p>Información adicional:</p> <p>La calidad de la evidencia es media para la radiocirugía estereotáctica en la disminución de la frecuencia de las crisis epilépticas y en la mejora de la calidad de vida relacionada con la epilepsia farmacorresistente.</p> <p>La calidad de la evidencia es baja para la Radiocirugía estereotáctica en la mejora de la función cognitiva, funcionalidad física y la disminución del consumo de fármacos antiepilépticos postintervención.</p>

Formulación de la pregunta

<p>Importancia de las variables consideradas:</p> <p>¿Existe incertidumbre en la valoración de los pacientes de los desenlaces de interés?</p>	<p>X Importante incertidumbre</p> <p>0 Posiblemente incertidumbre importante</p> <p>0 Es probable que no haya ninguna incertidumbre importante</p> <p>0 No existe incertidumbre</p>	<p>Evidencia:</p> <p>No se dispone de evidencia suficiente.</p> <p>Información adicional:</p> <p>Existe incertidumbre importante sobre la variabilidad en el valor que las personas dan a los resultados principales, incluidos los efectos adversos, la carga de la radiocirugía estereotáctica (dosis) y los resultados posteriores al tratamiento quirúrgico derivado de la radiocirugía estereotáctica para el control de la epilepsia farmacorresistente. No se han identificado estudios (satisfacción del paciente) ni se han incluido variables para establecer la perspectiva del paciente (ejemplo: preferencias).</p> <p>No se ha investigado la actitud de las personas ante los efectos no deseados (cuál es su aversión hacia el riesgo) ni ante los efectos deseados (hasta qué punto asumen riesgos).</p>
<p>Balance de efectos:</p> <p>¿El equilibrio entre los efectos deseados y no deseados está a favor de la intervención o la comparación?</p>	<p>0 No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 Favorece la comparación</p> <p>0 Probablemente favorece la comparación</p> <p>0 No favorece la intervención ni la comparación</p> <p>X Probablemente favorece la intervención</p> <p>0 Favorece la intervención</p>	<p>Evidencia:</p> <p>De media a baja (debido a la baja calidad metodológica de los estudios).</p> <p>Información adicional:</p> <p>Los resultados del metaanálisis y los estudios observacionales muestran que con radiocirugía estereotáctica es esperable un control satisfactorio de las crisis epilépticas (clase I de Engel) en hasta un 80% de los pacientes con epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal mesial (31, 34, 36), y con epilepsia farmacorresistente focal sensoriomotora (32), y en alrededor de un 30% de los casos de epilepsia farmacorresistente asociada a hamartoma hipotalámico (38). Además, la función cognitiva mejora con el tiempo tras la intervención (34); la calidad de vida relacionada con la epilepsia de los pacientes mejora si hay disminución de las crisis epilépticas (30, 32, 34); podría mejorar la funcionalidad física e independencia de los pacientes (29) y podría disminuir el consumo de fármacos antiepilépticos en la mitad de los pacientes tras la radiocirugía estereotáctica (32, 33). Los eventos adversos asociados a la radiocirugía estereotáctica remiten durante el seguimiento y con medidas terapéuticas habituales.</p>
<p>Uso de recursos:</p> <p>¿Qué magnitud de recursos (costes) son necesarios?</p>	<p>X No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 Grandes costes</p> <p>0 Costes moderados</p> <p>0 Costes insignificantes o pequeños ahorros</p> <p>0 Ahorros moderados</p> <p>0 Grandes ahorros</p>	<p>Evidencia:</p> <p>La evidencia disponible es insuficiente para establecer las diferencias en el uso de recursos entre las opciones consideradas para el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente.</p> <p>Información adicional:</p> <p>No es posible identificar el impacto sobre el uso de recursos entre diversas opciones quirúrgicas de la epilepsia farmacorresistente en los estudios incluidos en el informe. Solo un estudio indica que las hospitalizaciones debidas a eventos adversos por la radiocirugía estereotáctica explicarían un incremento de costes asociados a la intervención comparado con cirugía (46).</p>
<p>Calidad de la evidencia de uso de recursos y relación coste-efectividad:</p> <p>¿Qué certeza hay sobre la evidencia de los costes?</p>	<p>X No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 Favorece la comparación</p> <p>0 Probablemente favorece la comparación</p> <p>0 No favorece la comparación ni la intervención</p> <p>0 Probablemente favorece la intervención</p> <p>0 Favorece la intervención</p>	<p>Evidencia:</p> <p>La evidencia disponible es insuficiente para establecer el coste-efectividad o el impacto presupuestario de la radiocirugía estereotáctica en el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente.</p> <p>Información adicional:</p> <p>Dos estudios investigan los costes de la radiocirugía estereotáctica en la epilepsia farmacorresistente.</p> <p>Los costes totales (directos e indirectos) de tratamiento y seguimiento de la radiocirugía estereotáctica frente a la LTA son similares tras 18 y 36 meses de observación (45). Frente al coste de US\$ 1.311,50 de la cirugía en un 92,60% de los pacientes sin crisis epilépticas, el coste puntual de la radiocirugía estereotáctica fue de US\$ 2.786,90, con un 53,79% de los pacientes sin crisis epilépticas a los 6 meses en el año 2010 (51).</p>

Formulación de la pregunta		
<p>Equidad:</p> <p>¿Cuál es el impacto de la equidad en salud?</p>	<p>0 No sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 Reducido</p> <p>0 Probablemente reducido</p> <p>0 Ningún impacto</p> <p>X Probablemente un aumento</p> <p>0 Aumento</p>	<p>Evidencia:</p> <p>La evidencia disponible es insuficiente para establecer el impacto sobre la equidad en el Sistema Nacional de Salud y la sociedad.</p>
<p>Aceptabilidad:</p> <p>¿La intervención es aceptada por los principales agentes implicados?</p>	<p>X No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 No</p> <p>0 Probablemente no</p> <p>0 Probablemente sí</p> <p>0 Sí</p>	<p>Evidencia:</p> <p>La evidencia disponible es insuficiente para establecer la aceptabilidad en el Sistema Nacional de Salud y la sociedad de la radiocirugía estereotáctica para la epilepsia farmacorresistente.</p> <p>Información adicional:</p> <p>La SEN establece que la lobectomía temporal anterior es superior a la radiocirugía estereotáctica para la epilepsia farmacorresistente (grado de recomendación B) (47).</p>
<p>Aplicabilidad:</p> <p>¿Es factible la implementación de la intervención?</p>	<p>X No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 No</p> <p>0 Probablemente no</p> <p>0 Probablemente sí</p> <p>0 Sí</p>	<p>Evidencia:</p> <p>La evidencia disponible es insuficiente para establecer la aplicabilidad en el Sistema Nacional de Salud y la sociedad de la radiocirugía estereotáctica para la epilepsia farmacorresistente.</p>
<p>Otros criterios considerados:</p> <p>Influencia de aspectos relevantes relacionados con la tecnología (éticos, relacionados con la autonomía)</p>	<p>X No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 Trivial</p> <p>0 Pequeña</p> <p>0 Moderada</p> <p>0 Grande</p>	<p>Evidencia:</p> <p>(para este informe no se ha evaluado esta dimensión)</p>
Conclusiones		
<p>Recomendación:</p> <p>Recomendación detallada sobre la aplicación de la técnica</p>	<p>0 Plena inclusión</p> <p>0 Plena exclusión</p> <p>x Inclusión vinculada a estudio de monitorización de técnicas, tecnologías y procedimientos</p> <p>0 Posponer decisión</p> <p>0 No inclusión</p> <p>0 Evaluación adicional sobre el impacto de la decisión</p>	

Formulación de la pregunta	
<p>Justificación:</p> <p>Justificación detallada de la recomendación</p>	<p>Existe incertidumbre sobre los efectos de la intervención. La calidad de la evidencia es media o baja en relación con los efectos deseados y no deseados.</p> <p>La investigación futura ofrece la posibilidad de reducir la incertidumbre existente a un coste razonable.</p> <p>Es posible que el beneficio potencial de reducir la incertidumbre supere los riesgos y costes potenciales de utilizar o no utilizar la radiocirugía estereotáctica en pacientes con epilepsia farmacorresistente sobre la base de la evidencia actual disponible.</p>
<p>Implementación:</p> <p>Consideraciones sobre la aplicación de la recomendación</p>	<p>La falta de una definición consensuada de farmacorresistencia en epilepsia (47, 50) puede demorar su diagnóstico y, por tanto, la indicación de intervención quirúrgica y de radiocirugía estereotáctica. Es recomendable la adopción de una definición y de criterios claros y consensuados de farmacorresistencia en epilepsia, así como estar preparado para comunicarlo a médicos clínicos, pacientes, financiadores de servicios sanitarios y a distintos decisores en salud.</p> <p>La cirugía de la epilepsia actual requiere un equipo multidisciplinario de especialistas con una formación específica en la materia, su colaboración en una misma unidad y los medios tecnológicos necesarios que deben garantizarse en el centro sanitario en el que se proponga la implementación de radiocirugía estereotáctica (47).</p> <p>No hay un acuerdo unánime acerca de qué tipo y cantidad de información se debe obtener antes de indicar un tipo concreto de intervención quirúrgica, de entre las distintas opciones empleadas (47). Es recomendable la elaboración y adopción de protocolos de derivación y evaluación de los pacientes con epilepsia farmacorresistente que podrían beneficiarse de radiocirugía estereotáctica</p>
<p>Seguimiento y evaluación:</p> <p>Pertinencia sobre el seguimiento y/o la evaluación de la decisión</p>	<p>Hay incertidumbre sobre la duración de la respuesta, los posibles eventos adversos de la intervención, la recaída de la epilepsia farmacorresistente o la probabilidad de éxito de subsecuentes intervenciones, sean quirúrgicas, farmacológicas o no farmacológicas o una combinación de ellas. Estos aspectos deberían monitorizarse.</p> <p>La comorbilidad asociada a la intervención quirúrgica debe monitorizarse clínicamente y tratarse. Pueden ser necesarios protocolos de monitorización y tratamiento.</p> <p>Los pacientes deben seguir un proceso de toma de decisiones debidamente informado (intervención quirúrgica vs. no intervención; intervención quirúrgica mínimamente invasiva vs. intervención quirúrgica invasiva).</p> <p>Debe reforzarse la notificación espontánea (proceso de vigilancia activa) de eventos adversos, así como de recaídas de las crisis epilépticas, en el ámbito local y nacional.</p> <p>Debe documentarse el tiempo a la respuesta postintervención y la duración de la respuesta hasta la disminución de las crisis.</p>
<p>Prioridades de investigación</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Perspectiva de los pacientes: preferencias, satisfacción por la radiocirugía estereotáctica frente a otro procedimiento quirúrgico. • Coste-efectividad de la radiocirugía estereotáctica frente a otros procedimientos quirúrgicos estándar con un horizonte temporal de toda la vida del paciente con epilepsia farmacorresistente, desde la perspectiva social y del Sistema Nacional de Salud. • Efectividad y seguridad de la radiocirugía estereotáctica frente a otros procedimientos quirúrgicos estándares, por subgrupos de pacientes con epilepsia farmacorresistente de distinta etiología, asociada o no a intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en diferentes horizontes temporales (p. ej., corto y largo plazo). • La creación de un registro facilitaría la recopilación de datos clínicos, epidemiológicos y de usos de recursos en este colectivo de pacientes tributarios de radiocirugía estereotáctica. • Es necesaria la adopción de criterios y protocolos consensuados de indicación de radiocirugía estereotáctica en pacientes con epilepsia farmacorresistente.

LTA: lobectomía temporal anterior; TIL: termoterapia intersticial inducida por láser guiado; SEN: Sociedad Española de Neurología.

5. Resultados: temblor esencial farmacorresistente

5.1 Descripción de la evidencia científica disponible

5.1.1 Identificación de los estudios incluidos

Inicialmente, se revisaron 31 artículos y se excluyeron 10. Se revisó el texto completo de 21 publicaciones; se excluyeron 12 artículos por las razones que se describen en el anexo 15 y se identificaron 2 publicaciones adicionales relevantes en la búsqueda manual de la lista de referencias (52, 53). En la actualización bibliográfica se identificó 1 estudio relevante (10). Finalmente, se incluyeron un total de 12 artículos: **1 metaanálisis** (54) y **1 revisión sistemática** (55) y **10 estudios observacionales** (10, 52, 53, 56-62), que son los que se describen en este informe reflejados en el diagrama *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) de selección de artículos (figura 2) y que se describen en los subapartados correspondientes.

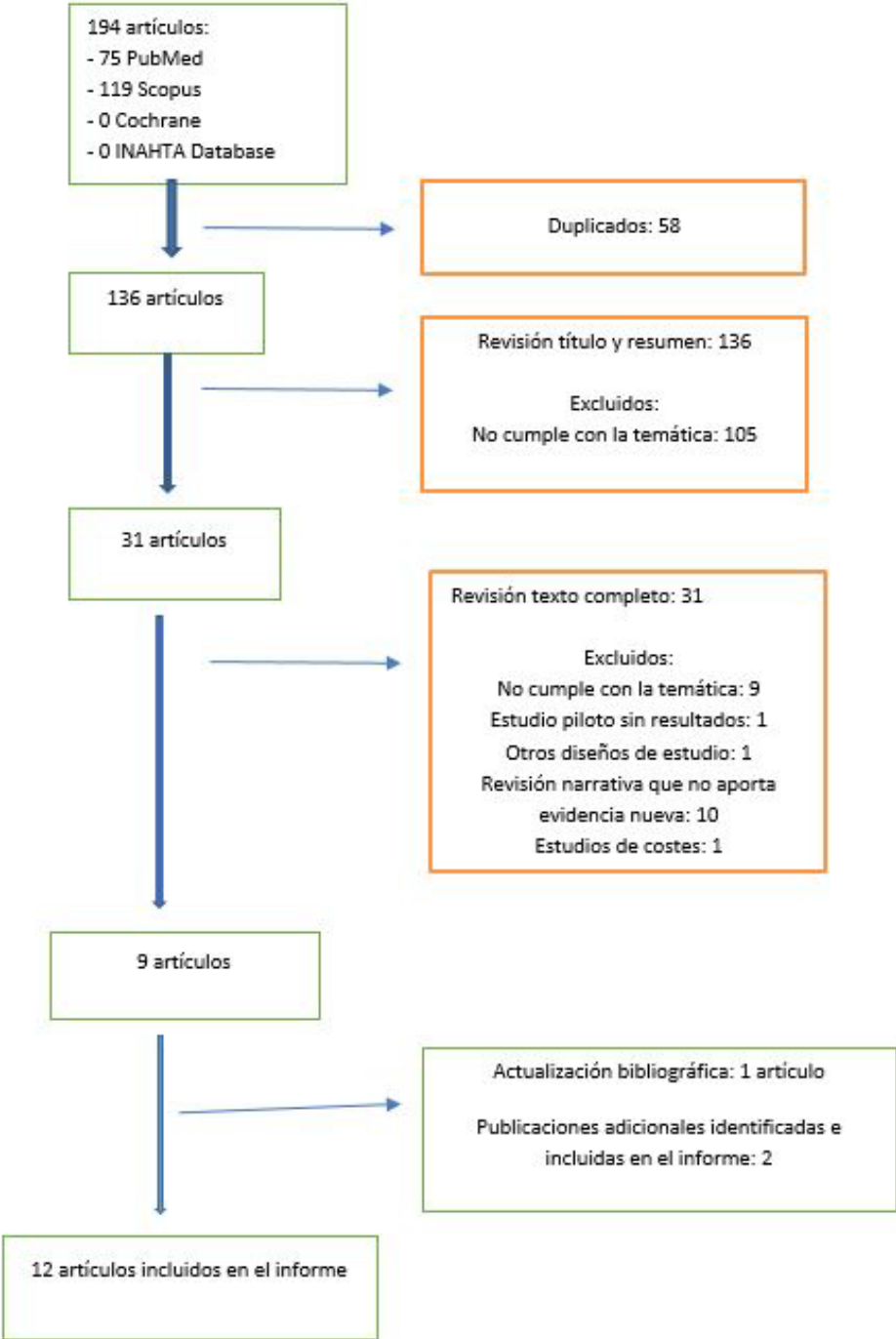
Si bien las revisiones sistemáticas y los metaanálisis sintetizan la evidencia científica más robusta sobre la eficacia y la seguridad de una tecnología o intervención sanitaria, no están exentos de sesgo de publicación. Por esta razón, y para hacer una valoración más minuciosa de la evidencia disponible, se incluyen tanto los resultados de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis como los resultados de los estudios individuales contenidos en ellas y que cumplen con los criterios de selección establecidos para la elaboración de este informe. Así, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis ofrecen una idea del conjunto de la evidencia disponible, mientras que la descripción de los estudios clínicos individuales aporta evidencia adicional sobre variables relevantes para este informe y eventualmente no descritas en las revisiones sistemáticas y los metaanálisis.

Por tanto, en el informe se describen estudios clínicos contenidos en las revisiones sistemáticas y en los metaanálisis (detallados en los subapartados correspondientes), así como estudios clínicos identificados adicionalmente, no pertenecientes a revisiones previas.

Adicionalmente, se decidió incluir en este apartado del informe estudios que consideraron tanto población de pacientes con temblor esencial farmacorresistente exclusivamente como poblaciones mixtas, con temblor esencial y temblor por otras patologías, como enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple. Por lo tanto, varios estudios incluidos y descritos en este apartado del informe son compartidos con el apartado correspondiente a la enfermedad de Parkinson. Aquí se hace especial hincapié en los datos correspondientes a temblor esencial farmacorresistente disponibles en cada publicación.

Sobre los estudios en marcha y evaluaciones económicas identificadas, ver apartados 5.3 y 5.4, respectivamente.

Figura 2. PRISMA: diagrama de selección de artículos en temblor esencial



5.1.2 Descripción de las publicaciones incluidas

Se describen un metaanálisis (54), una revisión sistemática (55) y diez estudios observacionales (10, 52, 53, 56-62).

En el metaanálisis (54) se evaluaron varias técnicas neuroquirúrgicas lesionales, incluyendo la talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife (apuntando al núcleo intermedio ventral y/o al tracto cerebelotalámico), y la ablación por ultrasonido focalizado guiado por resonancia magnética (HIFU). Se abordó el manejo del temblor farmacorresistente, tanto esencial como asociado a otras enfermedades.

En la revisión sistemática (55) y en uno de los estudios clínicos observacionales se resumió la eficacia y la seguridad de la SRS (53). En una publicación se estudió la talamotomía bilateral escalonada estereotáctica con Gamma Knife (63) en pacientes con temblor bilateral incapacitante, mientras que en las ocho publicaciones restantes se evaluó la efectividad clínica y seguridad de la talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife.

En todos ellos, la variable principal de resultado medida fue la gravedad del temblor pre- y post-intervención. Estas variables se estudiaron en población con temblor esencial (tres publicaciones; n = 148 pacientes) (52, 58, 62) y en población con temblor asociado a enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple o lesiones del mesencéfalo (nueve publicaciones, que incluyen el metaanálisis (54) y la revisión sistemática de la literatura (10, 53, 55-57, 60, 61, 63) (tabla 12). En todos los casos, se trató de temblor incapacitante y farmacorresistente.

Las escalas utilizadas para evaluar la gravedad del temblor tras la intervención fueron la *Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale* (FTM) (64) y la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) (65). La FTM permite cuantificar el temblor en reposo, postural y por acción/intención, así como el temblor de la voz, al escribir y al realizar otras tareas específicas manuales como vestirse o lavarse. De este modo, permite inferir en el impacto del temblor en la funcionalidad y el desempeño del paciente en las actividades de la vida diaria. La UPDRS es un sistema de clasificación diseñado para el seguimiento longitudinal del curso de la enfermedad de Parkinson. Está compuesto por los siguientes dominios: parte I: mental, conductual y de ánimo; parte II: actividades de la vida diaria; parte III: evaluación motora, y parte IV: complicaciones motoras. Cada uno de los ítems se califica de "0" (normal) a "4" (compromiso grave).

Como variables secundarias de resultado se evaluó la calidad de vida en tres estudios observacionales (10, 58, 63), mientras que en dos de ellos se puntuó la capacidad de los pacientes para llevar a cabo actividades de la vida diaria (57, 63). Las escalas de valoración *Karnofsky Performance Status* (KPS) y *Euro-QoL-5D* se emplearon para valorar la calidad de vida, mientras que la FTM y la KPS se utilizaron para evaluar capacidad para realizar actividades de la vida diaria en función de la evolución del temblor (tabla 12). La satisfacción del paciente no fue evaluada en ninguno de los estudios incluidos en este informe. El consumo de fármacos tras la intervención no se describió en los estudios revisados (60).

5.1.2.1. Descripción del metaanálisis incluido

La descripción detallada del metaanálisis (54) se incluye en el apartado 6.1.2.1 correspondiente a la enfermedad de Parkinson.

Se analizaron 17 estudios observacionales retrospectivos, 10 prospectivos y 1 ensayo clínico aleatorizado y controlado que evaluaron la intervención en pacientes con temblor esencial y temblor causado por la enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple (54). De los 28 estudios incluidos en el metaanálisis, 24 estudios fueron excluidos por las razones que se describen en el anexo 16, y 4 estudios observacionales prospectivos han sido incluidos en el informe como estudios independientes para la evaluación de la intervención en pacientes con temblor esencial (56, 57, 61, 62).

5.1.2.2. Descripción de la revisión sistemática incluida

La descripción detallada de la revisión sistemática (55) se incluye en el apartado 6.1.2.2 correspondiente a la enfermedad de Parkinson.

En la revisión sistemática se incluyeron 3 estudios prospectivos, 1 estudio retrospectivo comparativo y 30 estudios retrospectivos. De los 34 estudios incluidos en la revisión sistemática, 27 estudios fueron excluidos por las razones que se describen en el anexo 17, y 7 estudios observacionales prospectivos han sido incluidos en el informe como estudios independientes para la evaluación de la intervención en pacientes con temblor esencial (52, 53, 56, 57, 60-62).

5.1.2.3. Descripción de los estudios clínicos incluidos

En la revisión de la literatura llevada a cabo para realizar este informe, no se identificaron ensayos clínicos aleatorizados controlados que evaluaran la eficacia o seguridad de la SRS estereotáctica en el manejo del temblor farmacorresistente, esencial o asociado a otras patologías. Se describen solo estudios clínicos observacionales.

Estudios observacionales incluidos

En total se incluyeron 10 estudios clínicos observacionales, sin grupo comparador, cuyas características se sintetizan en la tabla 12: tres estudios incluyeron pacientes con temblor esencial farmacorresistente (52, 58, 62); los siete estudios restantes incluyeron pacientes con temblor farmacorresistente debido a la enfermedad de Parkinson o la esclerosis múltiple (10, 53, 56, 57, 60, 61, 63).

Tres estudios incluidos (53, 57, 61) correspondieron a diseños observacionales, prospectivos, con evaluación ciega por los médicos que valoraban la funcionalidad neurológica de los pacientes. Los restantes siete estudios revisados tuvieron diseños observacionales retrospectivos (n = 2) o prospectivos (n = 5) sin evaluación ciega.

En estos estudios se determinaron la efectividad y la seguridad de la talamotomía estereotáctica con Gamma Knife unilateral dirigida al núcleo ventral intermedio, excepto en un estudio en el que se investigó la talamotomía estereotáctica bilateral escalonada con Gamma Knife (tabla 12). Se trató de un estudio en el que 11 pacientes con temblor bilateral incapacitante y refractario al tratamiento médico, que se habían beneficiado inicialmente de la intervención unilateral, se seleccionaron para la talamotomía estereotáctica contralateral 1-2 años después (mediana de 22 meses) con un periodo de observación del estudio entre los años 1999 y 2016 (63). En el trabajo publicado por Young et al. (62) se incluyeron pacientes que recibieron la intervención unilateral y bilateralmente, pero sin distinguir los resultados entre uno y otro grupo.

Las variables principales de resultado medidas fueron la disminución del temblor en los pacientes tratados con talamotomía estereotáctica con Gamma Knife, en las escalas UPDRS (53, 60) o FTM (10, 52, 56-58, 61, 62) (efectividad) y los eventos adversos derivados de la intervención (seguridad).

5.1.3 Descripción de la calidad metodológica de las publicaciones incluidas

El metaanálisis (54) y la revisión sistemática de la literatura (55) recibieron una puntuación de 9/11 y 6/11 en AMSTAR, respectivamente, por las razones que se muestran en el anexo 18.

Las 10 publicaciones restantes son estudios clínicos observacionales con una calidad de la evidencia media/baja, con tamaños de la muestra pequeños (rango: 7 (52) - 192 (53) pacientes) (anexo 19 y 20). Además, en algunas publicaciones no se detallaron las limitaciones del diseño (58, 60, 62) y el tiempo de seguimiento fue muy heterogéneo entre los estudios (58, 60-63).

Tabla 12. PICOD: descripción de la población, intervención, grupo de comparación, variables de resultados (outcomes) y diseño de los estudios incluidos y relativos a radiocirugía estereotáctica en temblor esencial farmacorresistente

Descripción	Schreglmann et al., 2018 (54)	Martínez-Moreno et al., 2019 (55)	Niranjan et al., 2016 (58)	Frentress et al., 2010 (53)	Lim et al., 2010 (57)	Witjas et al., 2015 (61)	Niranjan et al., 2018 (63)	Cho et al., 2015 (52)	Young et al., 2010 (62)	Kooshkabi et al., 2013 (56)	Ohye et al., 2011 (60)	Pérez-Sánchez et al., 2020 (10)
Población, n (rango de edad, país)	Temblor farmacorresistente debido a Parkinson, temblor esencial, esclerosis múltiple y lesiones del mesencéfalo 46 estudios 1.255 pacientes ≥18 años Múltiple*	Temblor farmacorresistente debido a Parkinson, temblor esencial y esclerosis múltiple ≥18 años 34 estudios 1.391 pacientes Múltiple	Temblor esencial farmacorresistente 73 pacientes >18 años EEUU	Temblor farmacorresistente 192 pacientes (Parkinson, n = 102 y TE, n = 52) ≥18 años EEUU	Temblor farmacorresistente 14 pacientes (Parkinson, n = 3 y TE, n = 11) ≥18 años Canadá	Temblor farmacorresistente 50 pacientes (Parkinson, n = 14 y TE, n = 36) >18 años Francia	Temblor farmacorresistente 11 pacientes (Parkinson, n = 2, TE, n = 8 y esclerosis múltiple, n = 1) ≥18 años EEUU	Temblor esencial farmacorresistente 7 pacientes ≥18 años Corea	Temblor esencial axial farmacorresistente 68 pacientes ≥18 años EEUU	Temblor farmacorresistente 86 pacientes (Parkinson, n = 27, TE, n = 48 y esclerosis múltiple, n = 11) ≥18 años EEUU	Temblor farmacorresistente 71 pacientes (Parkinson, n = 59 y TE, n = 13) ≥18 años Japón	Temblor farmacorresistente 13 pacientes (Parkinson, n = 6 y TE, n = 3 y Parkinson + TE, n = 3) ≥18 años España
Intervención	Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Talamotomía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Talamotomía estereotáctica con Gamma Knife	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Talamotomía estereotáctica con Gamma Knife bilateral escalonada	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife
Comparación	Sin grupo de comparación en algunos estudios incluidos. El metaanálisis compara con los resultados del ultrasonido guiado	Grupo de control, estimulación cerebral profunda y termocoagulación por radiofrecuencia (en 2 estudios)	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación

Descripción	Schreglmann et al., 2018 (54)	Martínez-Moreno et al., 2019 (55)	Niranjan et al., 2016 (58)	Frentress et al., 2010 (53)	Lim et al., 2010 (57)	Witjas et al., 2015 (61)	Niranjan et al., 2018 (63)	Cho et al., 2015 (52)	Young et al., 2010 (62)	Kooshkabi et al., 2013 (56)	Ohye et al., 2011 (60)	Pérez-Sánchez et al., 2020 (10)
VARIABLES DE RESULTADOS (outcomes)	Temblor: <i>Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale</i> <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>	Temblor: <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> <i>Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale</i>	Temblor: <i>Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale</i>	Temblor: <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>	Temblor: <i>Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale</i> Actividades de la vida diaria: <i>Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale</i>	Temblor: <i>Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale</i>	Temblor: <i>Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale</i> Calidad de vida y actividades de la vida diaria: <i>Karnofsky Performance Status</i>	Temblor: <i>Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale</i>	Temblor: adaptación de <i>Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale</i>	Temblor: <i>Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale</i>	Temblor: <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>	Temblor: <i>Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale</i> Calidad de vida: Euro-QoL-5D
Diseño del estudio	Revisión sistemática y metaanálisis	Revisión sistemática	Observacional, prospectivo, abierto, en un único centro	Observacional, prospectivo de serie de casos con evaluación ciega	Observacional, prospectivo de serie de casos con evaluación ciega	Observacional, prospectivo, simple ciego	Observacional, retrospectivo de series de casos	Observacional, prospectivo de series de casos	Observacional, prospectivo	Observacional, prospectivo de series de casos	Observacional, prospectivo de series de casos multicéntrico	Observacional, retrospectivo de series de casos

EEUU: Estados Unidos; TE: temblor esencial.

* Se trata de metaanálisis de estudios llevados a cabo en diversos países, razón por la cual se indica como de realización en “múltiples” localizaciones.

5.2 Resultados clínicos

5.2.1 Eficacia/efectividad

Variable: temblor

En el metaanálisis de 86 estudios revisados por pares informaron de 102 cohortes homogéneas para la etiología del temblor (esencial, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, temblor rúbico), la diana quirúrgica y la técnica (54).

En el temblor esencial, la ablación por la SRS con Gamma Knife del núcleo ventral intermedio mostró reducciones medias de temblor (-2,13; IC 95%: -3,78 a -0,48) similares a ablación por radiofrecuencia (-2,42; IC 95%: -5,26 a 0,43) de las mismas regiones. Resultados similares en la ablación por ultrasonido focalizado guiado por resonancia magnética del tracto cerebelotalámico (-2,35; IC 95%: -2,51 a -2,19) o del núcleo ventral intermedio (-2,08; IC 95%: -2,77 a -1,39).

En la revisión sistemática (descripción narrativa) de un total de 34 estudios (55), cuando se consideraron los estudios con al menos 10 pacientes, se halló que aproximadamente el 82% de los pacientes experimentaron mejoría clínica después de la talamotomía estereotáctica unilateral con Gamma Knife del núcleo ventral intermedio, con una dosis entre 130 Gy y 150 Gy. Más concretamente, el temblor desapareció en el 31% de los casos. En el 22%, 26% y 21% de los casos hubo una respuesta excelente, buena y moderada, respectivamente. El tiempo hasta la respuesta varió entre semanas y meses, con una media estimada en 4,8 meses (rango: 3 semanas a 18 meses; mediana: 2,5 meses).

En los 3 estudios observacionales que incluyeron pacientes con temblor esencial únicamente (52, 58, 62), la puntuación total en la escala FTM disminuyó de $71,6 \pm 12,1$ en la valoración basal a $51,2 \pm 20,5$ en la revisión >4 meses ($p = 0,016$) (52) tras una talamotomía estereotáctica unilateral con Gamma Knife. En los ítems escribir, pintar y beber, la mejora fue de 0,8 a 2 puntos (52, 58, 62) en un periodo de seguimiento heterogéneo, que varió entre los 4 (52) y los 152 (58) meses tras la intervención dependiendo de la publicación revisada (tabla 13).

En el caso del estudio publicado por Cho *et al.* en 2015 (52), todos los pacientes fueron sometidos a una talamotomía estereotáctica unilateral con Gamma Knife con una dosis máxima de 130 Gy en el núcleo *ventralis* intermedio izquierdo del tálamo. Se realizó una resonancia magnética cerebral de seguimiento después de 3 a 8 meses de la talamotomía estereotáctica unilateral con Gamma Knife y también se realizó una evaluación del temblor con la escala FTM. Excluyendo un paciente que demostró progresión del temblor, hubo una mejora del 28,9% en la puntuación del temblor en la escala FTM. Al comparar las puntuaciones entre periodos de seguimiento de más y menos 4 meses, la puntuación de seguimiento a más de 4 meses mejoró significativamente en comparación con la de menos de 4 meses desde la talamotomía estereotáctica unilateral con Gamma Knife. La resonancia magnética de seguimiento mostró cambios radioquirúrgicos en 5 pacientes que se correspondieron con la mejoría del temblor.

En el estudio de Niranjani *et al.* de 2016 (58) encontraron que el 93,2% de los pacientes ($n = 73$) mejoraron su temblor esencial tras la talamotomía estereotáctica unilateral con Gamma Knife; 44 pacientes (60,3%) experimentaron resolución del temblor o temblor apenas perceptible; 18 pacientes (24,7%) notaron resolución del temblor y restauración completa de la función motora. La mejoría del temblor se mantuvo en el último seguimiento (mediana: 28 meses; rango: 6-152) en el 96% de los pacientes que experimentaron alivio del temblor. La puntuación media de temblor mejoró de 3,19 antes de la intervención a 1,27 después de la talamotomía estereotáctica unilateral con Gamma Knife ($p < 0,0001$). La puntuación media de escritura a mano mejoró de 2,97 a 1,25 ($p < 0,0001$). La puntuación media de dibujo mejoró de 3,16 a 1,26 ($p < 0,0001$).

Young *et al.* de 2010 (62) reportó los resultados de 161 pacientes que fueron sometidos a un total de 203 talamotomías estereotácticas con Gamma Knife (119 unilaterales y 42 bilaterales). Hubo disminuciones estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) en las puntuaciones del temblor tanto para escribir como para dibujar (la duración media del seguimiento postoperatorio para todos los pacientes fue de 44 ± 33 meses). Al igual que otros autores (57, 58, 63), sugirieron que la talamotomía estereotáctica con Gamma Knife es particularmente válida en los pacientes que no son candidatos ideales a la estimulación profunda cerebral, aunque puede ofrecerse a cualquier paciente tributario de una intervención quirúrgica.

En otros 3 estudios observacionales llevados a cabo en pacientes con temblor esencial y temblor por enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple, los resultados fueron disgregados según la etiología del temblor (10, 53, 56). En el estudio observacional publicado por Pérez-Sánchez *et al.* (2020) (10) en pacientes con temblor esencial ($n = 7$), la intensidad del temblor postural y cinético en la mano dominante se redujo un 70% y un 68,2%, respectivamente, a los 12 meses después de la talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife utilizando

la escala FTM ($p = 0,014$; $p = 0,017$) y 71% y 68,2% ($p = 0,020$; $p = 0,026$) en la escala UPDRS (10). En los 48 pacientes con temblor esencial incluidos en el estudio observacional realizado por Kooshkabadi *et al.* (2013) (56), la puntuación media del temblor en la escala FTM fue $3,3 \pm 0,8$ antes de la talamotomía estereotáctica con Gamma Knife y $1,8 \pm 1,2$ después de la intervención ($p < 0,0001$). La puntuación media en los ítems escribir y beber agua cambió de $2,7 \pm 0,8$ y $3,1 \pm 0,8$ antes de la intervención a $1,4 \pm 1,1$ y $1,7 \pm 1,2$ después de la intervención, respectivamente ($p < 0,0001$) (56). En la publicación de Fretress *et al.* (53), el 83,3% (62/74) de los pacientes con temblor esencial tuvieron una remisión completa o casi completa del temblor después de la talamotomía estereotáctica con Gamma Knife (tabla 13).

En el estudio publicado por Niranjani *et al.* (2018) (63) referido a la talamotomía estereotáctica bilateral escalonada con Gamma Knife, se halló que, después de la primera intervención, todos los pacientes ($n = 11$) experimentaron un beneficio duradero (mediana de tiempo de seguimiento tras la primera intervención: 35 meses; rango: 11 a 70 meses). Los puntajes en la escala FTM (temblor, escribir a mano, dibujar y beber) disminuyeron más de 2 puntos en promedio. Hubo una mejora significativa en el temblor y la capacidad funcional de la mano dominante. Ocho pacientes (72,7%) experimentaron desaparición del temblor o temblor apenas perceptible. La mediana del tiempo hasta el inicio del beneficio fue de 3 meses (rango de 2 semanas a 11 meses) tras la primera intervención. Después de la segunda intervención, las puntuaciones contralaterales en la escala FTM (temblor, dibujar y beber) también disminuyeron, pero en un orden de magnitud menor comparado con el cambio que se produjo con la primera talamotomía estereotáctica. La mediana de tiempo hasta el inicio del beneficio de la segunda intervención fue de 3 meses (rango 1 a 6 meses).

Más información sobre los estudios observacionales que presentaron los resultados en relación con el temblor con diversa etiología, sin diferenciar por la causa (57, 60, 61, 63) se describen en el apartado 6.2.1 correspondiente a la enfermedad de Parkinson.

Variable: calidad de vida y capacidad para realizar actividades de la vida diaria

El metaanálisis (54) incluido en este informe no incluyó el análisis de datos sobre calidad de vida ni de las actividades de la vida diaria.

En la revisión sistemática, se incluyeron tres artículos que cuantificaron la mejora en calidad de vida indicando una variación del 35,23% en la puntuación (55). Se utilizaron diferentes escalas de valoración.

Los autores del estudio publicado por Niranjani *et al.* (2018) (63) sugieren que en la práctica clínica habitual existe un pequeño porcentaje de pacientes con temblor que pueden requerir la talamotomía estereotáctica bilateral para mejorar sus actividades de la vida diaria. Es el caso de pacientes cuya calidad de vida o cuya actividad laboral se vea significativamente afectada por el temblor que afecta al lado no tratado; pacientes con un deterioro significativo de la calidad de vida debido a la progresión del temblor en el lado no tratado; pacientes con temblor de cabeza o cuerpo, así como pacientes sometidos previamente a otros procedimientos bilaterales pero que no experimentaron alivio del temblor. Sin embargo, la talamotomía estereotáctica bilateral debe desestimarse si el médico valora que el paciente puede realizar las actividades de la vida diaria y no cree que el alivio del temblor en el lado contralateral vaya a mejorar significativamente su calidad de vida (63).

Entre los estudios observacionales que midieron calidad de vida, Niranjani *et al.* (2016) (58) halló que los pacientes intervenidos de talamotomía estereotáctica con Gamma Knife mejoraron tanto la calidad de vida como las actividades de la vida cotidiana ($p = 0,016$) usando la escala KPS. Asimismo, entre los pacientes que recibieron la talamotomía estereotáctica bilateral escalonada con Gamma Knife (63), la calidad de vida y la capacidad para realizar actividades de la vida diaria medida con la escala KPS mejoró considerablemente tras la primera ($p = 0,005$) y segunda ($p = 0,016$) intervención. Pérez-Sánchez *et al.* (2020) (10) documentó una mejora en la calidad de vida, con una diferencia de 20 puntos entre la valoración basal (media: $59,23 \pm 7,60$) y el final (media: $80,00 \pm 15,49$) del seguimiento ($p = 0,005$) utilizando la escala EVA del Euro-QoL-5D.

Variable: satisfacción con el tratamiento

La satisfacción con el tratamiento no se incluyó como variable de resultado en ninguna de las publicaciones incluidas.

Variable: consumo de fármacos para el temblor

El consumo de fármacos para el temblor no se incluyó como variable de resultado en ninguna de las publicaciones incluidas.

Variable: medida de funcionalidad o discapacidad

Además de los estudios que informaron mejoras en la capacidad para realizar actividades de la vida diaria determinadas con las escalas FTM y KPS descritas en los apartados previos, no se reportaron otras medidas de funcionalidad o discapacidad en las publicaciones incluidas.

El perfil GRADE de las publicaciones incluidas relativas a temblor esencial farmacorresistente se puede consultar en la tabla 14

Tabla 13. Características de los estudios y resultados de eficacia de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica en temblor esencial farmacorresistente

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Referencia	Población	Ámbito	Intervención
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Niranjan <i>et al.</i> , 2016 (58)	Temblor esencial farmacorresistente	Hospitalario	Talamotomía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Temblor (FTM)	Determinación basal: 3,19 ± 0,74 Postintervención: 1,23 ± 1,01	6-152 meses	NR	73	Media	--
					Escribir (FTM)	Determinación basal: 2,97 ± 0,75 Postintervención: 1,25 ± 1,09					
					Pintar (FTM)	Determinación basal: 3,16 ± 0,67 Postintervención: 1,26 ± 1,12					
					Beber (FTM)	Determinación basal: 3,14 ± 0,67 Postintervención: 1,36 ± 1,21					
Frentress <i>et al.</i> , 2010 (53)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Temblor (UPDRS)	62/74 (83,3%) pacientes libres de temblor	8 años	NR	192 (Parkinson, n = 118, TE: 74)	Media	--

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Referencia	Población	Ámbito	Intervención
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Lim <i>et al.</i> , 2010 (57)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente	Hospitalario	Talamotomía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Temblor (FTM)	Mejoría en la escala FTM para el ítem: actividades de la vida cotidiana en 2,7 puntos de media	24 meses	NR	14 pacientes (Parkinson, n = 3 y TE, n = 11)	Media	--
Witjas <i>et al.</i> , 2015 (61)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente	Hospitalario	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Temblor (FTM)	Mejoría de la escala de temblor en 63,40% (38,2-90,6); p < 0,0001	12 meses	NR	50 pacientes (Parkinson, n = 14 y TE, n = 36)	Media	--
					Mejoría en el ítem: actividades de la vida cotidiana en 72,2%						
Niranjan <i>et al.</i> , 2018 (63)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente	Hospitalario	Talamotomía estereotáctica con Gamma Knife, bilateral escalonada	Sin grupo de comparación	Temblor (FTM)	8/11 pacientes libres de temblor	35 meses	NR	11 pacientes (Parkinson, n = 2, TE, n = 8 y esclerosis múltiple, n = 1)	Media	--
					Calidad de vida (KPS)	Determinación basal: 61,8 ± 13,3 35 meses: 75,5 ± 21,6 p = 0,016					
Cho <i>et al.</i> , 2015 (52)	Temblor esencial farmacorresistente	Hospitalario	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Temblor, puntuación total FTM (FTM)	Determinación basal: 71,6 ± 12,1 >4 meses: 51,2 ± 20,5 p = 0,043	4-12 meses	NR	7	Baja	--
					Escribir (FTM)	Determinación basal: 3,8 ± 0,4 >4 meses: 2,8 ± 0,8					

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Referencia	Población	Ámbito	Intervención
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
					Beber (FTM)	Determinación basal: 3,2 ± 0,4 >4 meses: 2,4 ± 1,5					
Young <i>et al.</i> , 2010 (62)	Tremor esencial axial farmacorresistente	Hospitalario	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Tremor (FTM) (después de 2 intervenciones)	Determinación basal: 2,8 ± 1,2 Último seguimiento: 1,1 ± 0,7	65 meses	NR	68	Media	--
Kooshkabadi <i>et al.</i> , 2013 (56)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente	Hospitalario	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Tremor (FTM)	Determinación basal: 3,3 ± 0,8 Postintervención: 1,8 ± 1,2	1-152 meses	NR	86 pacientes (Parkinson, n = 27, TE, n = 48 y esclerosis múltiple, n = 11)	Media	--
					Escribir (FTM)	Determinación basal: 2,7 ± 0,8 Postintervención: 1,4 ± 1,1					
					Beber (FTM)	Determinación basal: 3,1 ± 0,8 Postintervención: 1,7 ± 1,2					
Ohye <i>et al.</i> , 2011 (60)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente	Hospitalario	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	UPDRS I: comportamiento y estado de ánimo	Determinación basal: 1,27 ± 1,60 24 meses postintervención: 0,93 ± 1,32	24 meses	NR	71 pacientes (Parkinson, n = 59 y TE, n = 13)	Media	--

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Referencia	Población	Ámbito	Intervención
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
					UPDRS II: actividades de la vida cotidiana	Determinación basal: 7,49 ± 5,51 24 meses postintervención: 4,65 ± 3,73					
				UPDRS III: función motora	Determinación basal: 14,45 ± 10,12 24 meses postintervención: 8,81 ± 8,66						
				UPDRS IV: complicaciones	Determinación basal: 1,58 ± 1,87 24 meses postintervención: 1,30 ± 1,30						
Pérez-Sánchez <i>et al.</i> , 2020 (10)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacoresistente	Hospitalario	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Temblor postural en mano dominante (FTM)	Determinación basal: 2,86 ± 0,69 Seguimiento final: 0,83 ± 0,41	12-60 meses	NR	13 pacientes (Parkinson, n = 6 y TE, n = 3 y Parkinson + TE, n = 3)	Media	--
				Temblor cinético en mano dominante (FTM)	Determinación basal: 3,14 ± 0,90 Seguimiento final: 1,00 ± 0,63						
				Escribir (FTM)	Determinación basal: 2,71 ± 0,76 Seguimiento final: 0,83 ± 0,75						

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Referencia	Población	Ámbito	Intervención
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
					Pintar (FTM)	Determinación basal: 2,71 ± 0,76 Seguimiento final: 1,33 ± 0,52					
					Beber (FTM)	Determinación basal: 3,14 ± 0,69 Seguimiento final: 1,33 ± 0,82					
					Calidad de vida (EuroQoL-5D)	Determinación basal: 59,23 ± 7,60 Seguimiento final: 80,00 ± 15,49					
FTM: Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale; KPS: Karnofsky Performance Status; NR: no reportado; TE: temblor esencial; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale.											

Tabla 14. Perfil GRADE de las publicaciones incluidas relativas a temblor esencial farmacorresistente

Evaluación de la calidad					Resultado	Importancia de la variable (conclusión)
Número de estudios (número de participantes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Precisión	Sesgo de publicación		
Variable 1: temblor (FTM)						
8 (322 pacientes, TE, n = 254) (10, 52, 56-58, 61, 63, 66)	8 (322 pacientes, TE, n = 254) (10, 52, 56-58, 61, 63, 66)	8 (322 pacientes, TE, n = 254) (10, 52, 56-58, 61, 63, 66)	8 (322 pacientes, TE, n = 254) (10, 52, 56-58, 61, 63, 66)	8 (322 pacientes, TE, n = 254) (10, 52, 56-58, 61, 63, 66)	8 (322 pacientes, TE, n = 254) (10, 52, 56-58, 61, 63, 66)	8 (322 pacientes, TE, n = 254) (10, 52, 56-58, 61, 63, 66)
Variable 1: temblor (UPDRS)						
2 (263 pacientes; TE, n = 161) (53, 60)	2 (263 pacientes; TE, n = 161) (53, 60)	2 (263 pacientes; TE, n = 161) (53, 60)	2 (263 pacientes; TE, n = 161) (53, 60)	2 (263 pacientes; TE, n = 161) (53, 60)	2 (263 pacientes; TE, n = 161) (53, 60)	2 (263 pacientes; TE, n = 161) (53, 60)
Variable 2: calidad de vida						
2 (24 pacientes, TE, n = 11) (10, 63)	2 (24 pacientes, TE, n = 11) (10, 63)	2 (24 pacientes, TE, n = 11) (10, 63)	2 (24 pacientes, TE, n = 11) (10, 63)	2 (24 pacientes, TE, n = 11) (10, 63)	2 (24 pacientes, TE, n = 11) (10, 63)	2 (24 pacientes, TE, n = 11) (10, 63)

FTM: Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale; NR: no reportado; TE: temblor esencial; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

5.2.2 Seguridad

Eventos adversos y complicaciones derivadas de la intervención

En el metaanálisis (54) las tasas de eventos adversos persistentes como hemiparesias, para el temblor esencial, fueron del $1,8\% \pm 3,0\%$ para la SRS con Gamma Knife del núcleo ventral intermedio ($n = 153$), y del $1,2\%$ para el ultrasonido focalizado guiado por resonancia magnética del núcleo ventral intermedio y del 0% en el caso del ultrasonido focalizado guiado por resonancia magnética del tracto cerebelotalámico.

En la revisión sistemática, la mitad de los estudios incluidos no aportaron datos sobre los eventos adversos debidos a la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife. En los estudios que identificaron los eventos adversos más frecuentes, estos fueron hemiparesias, disartria y disfasia, que aparecieron en un rango de entre el $1,6\%$ y el $16,7\%$ de los pacientes (55).

En los estudios clínicos observacionales que incluyeron únicamente pacientes con temblor esencial, los eventos adversos asociados a la intervención fueron mayoritariamente hemiparesia ($1,4\%$) y disfasia temporal (3%) (58, 62). En el estudio publicado por Cho *et al.*, 2015 (52), ningún paciente con temblor esencial presentó eventos adversos asociados a la talamotomía estereotáctica unilateral en el periodo de seguimiento (mediana: 7,3 meses; rango: 3,3-12,1 meses; $n = 7$ pacientes). Los autores propusieron que el factor más crítico relacionado con las complicaciones después de la talamotomía estereotáctica unilateral con Gamma Knife del núcleo ventral intermedio del tálamo, es la dosis prescrita. Sugirieron que la talamotomía estereotáctica unilateral con Gamma Knife con una dosis máxima prescrita de 130 Gy es más segura que los otros procedimientos quirúrgicos, aunque su eficacia terapéutica puede no ser similar a la de la radiofrecuencia o la estimulación cerebral profunda (52). Young *et al.* de 2014 (66) describió algunos efectos secundarios neurológicos que fueron temporales o permanentes entre 14 pacientes con talamotomía estereotáctica unilateral y bilateral que representaron el $6,9\%$ de los 203 tratamientos. Todas las complicaciones se relacionaron con lesiones postintervención que crecieron más de lo esperado.

En los estudios clínicos observacionales que incluyeron pacientes con temblor de distinta etiología, la tasa de eventos adversos fue baja, variando entre el 2% (61) y el 20% (57) según las publicaciones. Se trata mayoritariamente de eventos leves que se resuelven con el tratamiento médico habitual a lo largo del periodo de seguimiento (tabla 15). No obstante, se describen casos de edema y hematomas alrededor de la lesión postintervención que pueden ser de más gravedad (57).

En general, tanto el metaanálisis como la revisión de la literatura y los estudios observacionales incluidos mostraron que los eventos adversos derivados de la SRS desaparecieron con el tratamiento farmacológico adecuado durante el seguimiento de la muestra estudiada.

Tabla 15. Características de los estudios y eventos adversos derivados de la intervención de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica en temblor esencial y asociado a la enfermedad de Parkinson farmacorresistente

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Niranjan <i>et al.</i> , 2016 (58)	Temblor esencial farmacorresistente	Hospitalario	Talamotomía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Eventos adversos derivados de la intervención	1/73 hemiparesia 2/73 disfasia temporal	6-152 meses	NR	73 (temblor esencial)	Media	---
Frentress <i>et al.</i> , 2010 (53)	Temblor farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Eventos adversos derivados de la intervención	4/192 edema y hemiparesias transitorias	8 años	NR	192 (Parkinson, n = 118)	Media	---
Lim <i>et al.</i> , 2010 (57)	Temblor farmacorresistente	Hospitalario	Talamotomía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Eventos adversos derivados de la intervención	3/14 pacientes desarrollaron eventos adversos neurológicos	24 meses	NR	14 pacientes (Parkinson, n = 3 y TE, n = 11)	Media	---
Witjas <i>et al.</i> , 2015 (61)	Temblor farmacorresistente	Hospitalario	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Eventos adversos derivados de la intervención	NR	12 meses	NR	50 pacientes (Parkinson, n = 14 y TE, n = 36)	Media	---
Niranjan <i>et al.</i> , 2018 (63)	Temblor farmacorresistente	Hospitalario	Talamotomía estereotáctica con Gamma Knife bilateral escalonada	Sin grupo de comparación	Eventos adversos derivados de la intervención	1/11 hemiparesias	35 meses	NR	11 pacientes (Parkinson, n = 2, TE, n = 8 y esclerosis múltiple, n = 1)	Media	---

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Cho <i>et al.</i> , 2015 (52)	Temblores esenciales farmacorresistentes	Hospitalario	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Eventos adversos derivados de la intervención	0/7 pacientes presentaron eventos adversos debido a la intervención	4-12 meses	NR	7 (temblor esencial)	Media	---
Young <i>et al.</i> , 2014 (66)	Temblores esenciales axiales farmacorresistentes	Hospitalario	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Eventos adversos derivados de la intervención	2/68 pacientes con eventos adversos permanentes (no se especifican)	65 meses	NR	68 (temblor esencial)	Media	---
Kooshkabadi <i>et al.</i> , 2013 (56)	Temblores farmacorresistentes	Hospitalario	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Eventos adversos derivados de la intervención	2/86 pacientes desarrollaron hemiparesias 1/86 disfagia 1/86 entumecimiento facial	1-152 meses	NR	86 pacientes (Parkinson, n = 27, TE, n = 48 y esclerosis múltiple, n = 11)	Media	---
Ohye <i>et al.</i> , 2011 (60)	Temblores farmacorresistentes	Hospitalario	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Eventos adversos derivados de la intervención	No se observaron complicaciones mayores en el último seguimiento	24 meses	NR	71 pacientes (Parkinson, n = 59 y TE, n = 13)	Media	---
Pérez-Sánchez <i>et al.</i> , 2020 (10)	Temblores farmacorresistentes	Hospitalario	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Eventos adversos derivados de la intervención	3/13 pacientes con efectos adversos leves: parestesia y depresión	>12 meses	NR	13 pacientes (Parkinson, n = 6 y TE, n = 3 y Parkinson + TE, n = 3)	Media	---

NR: no reportado; TE: temblor esencial.

5.3 Estudios en marcha

No se han podido identificar estudios en marcha de radiocirugía funcional para la indicación de temblor esencial mediante la búsqueda de protocolos de ensayos clínicos aleatorizados o estudios observacionales publicados en PubMed o Scopus. La base de datos ClinicalTrials.gov referencia 4 estudios de radiocirugía en pacientes con temblor esencial en fase de inclusión. Uno de ellos evalúa la respuesta al tratamiento con radiocirugía estereotáctica con GK del núcleo ventral intermedio del tálamo (NCT03350139) y talamotomía con GK (NCT02585583) (NCT03305588). En un estudio basado en cuestionarios se evalúan los cambios en la calidad de vida de los participantes según el grado de temblor esencial o asociado a la enfermedad de Parkinson (NCT01734122). También referencia 1 estudio activo, pero no en fase de inclusión (NCT02255929) (fecha de consulta: 27 de noviembre de 2020).

5.4. Eficiencia

Se incluyeron dos evaluaciones económicas relativas a la radiocirugía (talamotomía) estereotáctica en temblor esencial (67) y el temblor de cualquier otra etiología (68) ambos farmacorresistentes, cuyas características PICOD (población, intervención, comparación, *outcomes* y diseño del estudio) se muestran en la tabla 16.

El estudio económico publicado por Ravikumar *et al.* de 2017 (67) se realizó para establecer el coste-efectividad de la talamotomía por ultrasonido guiada por resonancia magnética frente a la estimulación cerebral profunda y la radiocirugía (talamotomía) estereotáctica en el tratamiento del temblor esencial refractario al tratamiento médico. Se calculó la utilidad, definida como calidad de vida y derivada del cambio porcentual en la discapacidad funcional, y la diferencia en costes (US\$, año 2016) (tabla 17). Se adoptó la perspectiva del financiador (aseguradora privada en Estados Unidos). Se construyó un modelo de análisis de decisiones para examinar la opción más coste-efectiva. La talamotomía por ultrasonido guiada por resonancia magnética resultó en puntuaciones de utilidad significativamente más altas en comparación con la estimulación cerebral profunda ($p < 0,001$) o la radiocirugía (talamotomía) estereotáctica ($p < 0,001$) con costes significativamente menores que la estimulación cerebral profunda ($p < 0,001$), pero no significativamente diferentes de la radiocirugía (talamotomía) estereotáctica.

El trabajo publicado por McIceland *et al.* de 2017 (68) fue un análisis de costes (año 2016) para el tratamiento del temblor refractario al tratamiento médico habitual (farmacorresistente), utilizando los costes publicados por aseguradoras privadas en Estados Unidos. Estimaron que el coste de la estimulación cerebral profunda del núcleo intermedio ventral del tálamo unilateral fue de US\$ 17.932,41. La talamotomía estereotáctica con Gamma Knife (US\$ 10.811,77) y con acelerador lineal (US\$ 10.726,40) fue un 40% menos costosa que la estimulación cerebral profunda del núcleo intermedio ventral del tálamo unilateral (tabla 17).

El resultado de la valoración de la calidad de los estudios económicos se muestra en el anexo 21 con una puntuación de 16/21 para el estudio de Ravikumar *et al.* de 2017 (67) y de 13/21 para el estudio de McIceland *et al.* de 2017 (68). Ambos estudios incluyeron un análisis económico desde la perspectiva del financiador en un espacio temporal limitado. Los dos estudios presentaron adecuadamente las limitaciones y los conflictos de interés que se pudieran presentar.

Tabla 16. PICOD: descripción de la población, intervención, grupo de comparación, variables de resultados (*outcomes*) y diseño de los estudios económicos revisados en temblor esencial farmacorresistente

Descripción	Ravikumar <i>et al.</i> , 2017 (67)	McIceland <i>et al.</i> , 2017 (68)
Población, n (edad media)	Temblor esencial	Temblor refractario a tratamiento
Intervención	Radiocirugía estereotáctica (talamotomía)	Radiocirugía estereotáctica
Comparación	Estimulación cerebral profunda Talamotomía por ultrasonido guiada por resonancia magnética	Estimulación cerebral profunda

Descripción	Ravikumar <i>et al.</i> , 2017 (67)	McIceland <i>et al.</i> , 2017 (68)
Variables de resultados (<i>outcomes</i>)	Coste directo medio (coste de la intervención + costes derivados de complicaciones + reoperación) Efectividad (utilidad añadida (incremental) de la intervención)	Coste medio directo
Diseño del estudio	Análisis de decisiones para comparar resultados clínicos y costes	Análisis de costes
Calidad del estudio*	16/21	13/21
Población, n (edad media)	Temblor esencial	Temblor refractario a tratamiento

* La calidad del estudio fue evaluada con "Instrumento para la Evaluación de la Calidad de los Análisis Económicos en la Evaluación de Tecnologías Sanitarias".

Tabla 17. Costes medios de la SRS, del MRgFUS y de la DBS en US\$ en el 2016

Referencia	Intervención	Coste medio	Efectividad media \pm DE*
Ravikumar <i>et al.</i> , 2017 (67)	MRgFUS	US\$ 20.593 \pm 1.402	0,194 \pm 0,005
	DBS	US\$ 27.906-45.107 \pm 614	0,134 \pm 0,003
	SRS	US\$ 20.013 \pm 1.036	0,116 \pm 0,003
McIceland <i>et al.</i> , 2017 (68)	DBS	US\$ 17.932	NR
	SRS	US\$ 10.811	NR

DE: desviación estándar; DBS: estimulación cerebral profunda; MRgFUS: talamotomía por ultrasonido guiada por resonancia magnética; SRS: radiocirugía estereotáctica; NR: no reportado.

* Efectividad medida como la utilidad añadida (incremental) de la intervención. A valor más alto, más efectivo el procedimiento.

5.5 Síntesis de resultados de eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia de la radiocirugía estereotáctica: temblor esencial farmacorresistente

Se ha realizado la valoración explícita de la calidad de la evidencia para cada variable relevante según los criterios GRADE (28). Se han proporcionado previamente sinopsis de la evidencia en tablas.

Los marcos EtD son una evolución de las tablas de la evidencia a la recomendación de GRADE en los que se dispone de tres secciones principales: formulación de la pregunta, evaluación de los criterios a evaluar y conclusiones alcanzadas.

Tabla 18. Marco de la evidencia a la decisión (EtD) del temblor esencial

Formulación de la pregunta		
¿Debe incluirse la radiocirugía estereotáctica para el tratamiento del temblor esencial farmacorresistente o refractario al tratamiento farmacológico habitual en el Sistema Nacional de Salud en España?		
Pregunta detallada	Población:	Pacientes con diagnóstico de temblor esencial farmacorresistente o refractario al tratamiento farmacológico habitual
	Intervención:	Radiocirugía estereotáctica (talamotomía estereotáctica con Gamma Knife únicamente)
	Comparación:	Sin comparador (12 estudios, incluyendo un metaanálisis y una revisión sistemática de la literatura descriptiva)
	VARIABLES:	<p>Eficacia/efectividad</p> <p>Gravedad del temblor pre- y post-intervención - con las escalas FTM y UPDRS (12 estudios)</p> <p>Calidad de vida - con las escalas KPS y EVA EuroQoL-5D (3 estudios)</p> <p>Capacidad para realizar las actividades de la vida diaria - con las escalas KPS y FTM (2 estudios)</p> <p>Seguridad</p> <p>Eventos adversos relacionados con la intervención tales como hemiparesias, disartria, disfasia (todos)</p> <p>Eficiencia</p> <p>Análisis de decisiones para comparar resultados clínicos y costes directos medios y efectividad de la intervención (1 estudio)</p> <p>Análisis de los costes de la intervención (1 estudio)</p>
Ámbito de aplicación (contexto):	Nacional (España), hospitalario, unidad de radiocirugía gamma o programa de tratamiento de trastornos del movimiento; abordaje multidisciplinario con neurólogos, neurocirujanos, planificadores y gestores sanitarios hospitalarios	
Perspectiva:	Sistema Nacional de Salud	
Subgrupos:	Pacientes con temblor esencial farmacorresistente	

Formulación de la pregunta

<p>Antecedentes:</p>	<p>El temblor esencial es un desorden benigno y monosintomático caracterizado por la presencia de temblor cinético o postural. Es más frecuente en las extremidades superiores y se hereda en forma autonómica dominante. Es un temblor de reposo y de acción, en ausencia de otra patología neurológica que cause el trastorno (69). El temblor rúbrico aparece como manifestación extrapiramidal del accidente cerebrovascular con lesión cerebelosa (70). Aunque no es objeto de estudio del presente informe.</p> <p>En España, la prevalencia del temblor esencial (para todas las edades) se ha estimado en 2,3%-14,3% (mediana: 6,3%), y la prevalencia cruda en los sujetos más mayores (≥ 60 años) oscila del 0,8% al 20,5% (71).</p> <p>Es causa frecuente de visita a las consultas de neurología, representando el 3%-4% de los diagnósticos totales, y llegando hasta el 8,2% en los pacientes mayores de 65 años (71).</p> <p>El tratamiento médico y farmacológico (beta-bloqueantes; topiramato; gabapentina; benzodiazepinas) puede ayudar a aliviar los síntomas, pero muchos pacientes no responden al medicamento o sufren efectos secundarios del medicamento (52).</p> <p>Los pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento farmacológico habitual pueden sufrir severos trastornos psicológicos y laborales. Produce incapacidad laboral en aproximadamente el 14% de los pacientes (69).</p> <p>Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico del temblor esencial están limitadas a un pequeño porcentaje de pacientes, que no se logran controlar con medicación, y a quienes el temblor les produce incapacidad y severos trastornos emocionales, que limitan su actividad, tanto laboral como social y familiar (69).</p> <p>Se sabe que el núcleo ventralis intermedius del tálamo juega un papel importante en el desarrollo del temblor, y se han utilizado diversas modalidades quirúrgicas que dan como resultado la destrucción o la modulación del núcleo ventralis intermedius para controlar los síntomas. La talamotomía por radiofrecuencia y la estimulación cerebral profunda son representativas de las modalidades quirúrgicas que proporcionan un control eficaz y sostenido del temblor (52).</p> <p>La radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife ha sido propuesta para el tratamiento del temblor esencial (69).</p>	
<p>Problema:</p> <p>¿Es el problema una prioridad?</p>	<p>0 No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 No</p> <p>0 Probablemente no</p> <p>X Probablemente sí</p> <p>0 Sí</p>	<p>Evidencia:</p> <p>En algunos pacientes el tratamiento quirúrgico de elección (DBS) puede no ser factible porque tienen factores predisponentes de alto riesgo de complicaciones relacionadas con el procedimiento, deterioro cognitivo o psiquiátrico substancial, aunque la cirugía es la mejor opción en términos de efecto terapéutico (52).</p> <p>La radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife se ha utilizado como una alternativa a la cirugía en pacientes que no pueden someterse a un procedimiento invasivo con tasas de mejoría clínica entre el 70% y el 80%, comparables a las de la radiofrecuencia estereotáctica (52).</p>

Formulación de la pregunta

<p>Efectos esperados deseables:</p> <p>¿Qué importancia tienen los efectos deseables esperados?</p>	<p>0 No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 Trivial</p> <p>X Pequeña</p> <p>0 Moderada</p> <p>0 Grande</p>	<p>Evidencia:</p> <p>De media a baja –</p> <p>Información adicional:</p> <p>No es posible establecer comparaciones, por ejemplo, frente a estimulación cerebral profunda o la radiofrecuencia que son procedimientos quirúrgicos frecuentemente utilizados, debido a que los estudios incluidos tienen diseños sin comparadores.</p> <p>No obstante, en el temblor esencial, la ablación por SRS con Gamma Knife del núcleo ventral intermedio mostró reducciones medias de temblor de $-2,13$ (IC 95%: $-3,78$ a $-0,48$) (escala FTM) (metaanálisis) (54).</p> <p>El 82% de los pacientes ($n = 1.391$) experimentaron mejoría clínica del temblor de diversa etiología después de la talamotomía estereotáctica unilateral con Gamma Knife del núcleo ventral intermedio del tálamo a dosis entre 130 Gy y 150 Gy (revisión sistemática, narrativa) (55).</p> <p>Hubo mejora del temblor esencial en el 28,9% ($n = 7$) de los pacientes (puntuación en la escala FTM) tras la talamotomía estereotáctica unilateral con Gamma Knife con una dosis máxima de 130 Gy en el núcleo <i>ventralis</i> intermedio izquierdo del tálamo.</p> <p>El 93,2% ($n = 73$ pacientes) mejoraron su temblor esencial tras la talamotomía estereotáctica unilateral con Gamma Knife. La mejoría del temblor se mantuvo en el último seguimiento (mediana: 28 meses; rango: 6-152) en el 96% de los pacientes que experimentaron alivio del temblor (58).</p> <p>Mejoran la capacidad para escribir y dibujar (66).</p> <p>Mejoraron tanto la calidad de vida como las actividades de la vida cotidiana entre los pacientes que recibieron la talamotomía estereotáctica con Gamma Knife, unilateral ($p = 0,016$) (6-152 meses) (58) y bilateral escalonada (35 meses) (63).</p> <p>La mejora en la calidad alcanzó hasta 20 puntos en la EVA del Euro-QoL-5D entre la determinación basal (media: $59,23 \pm 7,60$) y el final (media: $80,00 \pm 15,49$) del seguimiento ($p = 0,005$) (12-60 meses) (10).</p>
<p>Efectos esperados no deseables:</p> <p>¿Qué importancia tienen los efectos indeseables esperados?</p>	<p>0 No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 Grande</p> <p>0 Moderada</p> <p>X Pequeña</p> <p>0 Trivial</p>	<p>Evidencia:</p> <p>De media a baja.</p> <p>Información adicional:</p> <p>Los eventos adversos asociados a la intervención fueron mayoritariamente hemiparesia (1,4%) y disfasia temporal (3%).</p> <p>Hemiparesias, disartria y disfasia aparecieron en un rango de entre un 1,6% y un 16,7% de los pacientes (54, 55, 58, 62).</p> <p>Eventos adversos mayoritariamente leves o moderados que desaparecieron con el tratamiento médico habitual durante el seguimiento de la muestra estudiada.</p> <p>La dosis de irradiación y el tamaño de la lesión residual postintervención se mencionan como determinantes del riesgo de eventos adversos (52, 62).</p>

Formulación de la pregunta		
<p>Certeza de la evidencia:</p> <p>¿Cuál es el grado de certidumbre global de la evidencia sobre la evidencia obtenida?</p>	<p>0 No hay estudios incluidos</p> <p>0 Muy bajo</p> <p>X Bajo</p> <p>0 Moderado</p> <p>0 Alto</p>	<p>Evidencia:</p> <p>De media a baja.</p> <p>Información adicional:</p> <p>La calidad de la evidencia es media para sustentar la radiocirugía estereotáctica (talamotomía) en la disminución del temblor, de acuerdo con la valoración de los ítems temblor general, escribir, pintar y beber en la escala FTM (8 estudios observacionales con tamaños de la muestra pequeños, descriptivos de casos/cohortes).</p> <p>La calidad de la evidencia es de media a baja para sustentar la radiocirugía estereotáctica (talamotomía) en la disminución del temblor, de acuerdo con la valoración en la escala UPDRS (2 estudios observacionales con tamaños de la muestra pequeños, descriptivos de casos/cohortes).</p> <p>La calidad de la evidencia es de media a baja para sustentar la radiocirugía estereotáctica (talamotomía) en la mejora de la calidad de vida de acuerdo con la escala EuroQoL-5D (EVA) y KPS (3 estudios observacionales con tamaños de la muestra pequeños, descriptivos de casos/cohortes).</p>
<p>Importancia de las variables consideradas:</p> <p>¿Existe incertidumbre en la valoración de los pacientes de los desenlaces de interés?</p>	<p>X Importante incertidumbre</p> <p>0 Posiblemente incertidumbre importante</p> <p>0 Es probable que no haya ninguna incertidumbre importante</p> <p>0 No existe incertidumbre</p>	<p>Evidencia:</p> <p>No se dispone de evidencia suficiente.</p> <p>Información adicional:</p> <p>Existe incertidumbre importante sobre la variabilidad en el valor que las personas dan a los resultados principales, incluidos los efectos adversos, la carga de la radiocirugía estereotáctica y los resultados posteriores al tratamiento quirúrgico derivado de la radiocirugía estereotáctica para el control del temblor esencial (y asociado a otras patologías) farmacorresistente. No se han identificado estudios (satisfacción del paciente) ni se han incluido variables para establecer la perspectiva del paciente (ejemplo: preferencias).</p> <p>No se ha investigado la actitud de las personas ante los efectos no deseados (cuál es su aversión hacia el riesgo) ni ante los efectos deseados (hasta qué punto asumen riesgos).</p>
<p>Balance de efectos:</p> <p>¿El equilibrio entre los efectos deseados y no deseados está a favor de la intervención o la comparación?</p>	<p>x No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 Favorece la comparación</p> <p>0 Probablemente favorece la comparación</p> <p>0 No favorece la intervención ni la comparación</p> <p>0 Probablemente favorece la intervención</p> <p>0 Favorece la intervención</p>	<p>Evidencia:</p> <p>De media a baja (o insuficiente debido a estudios con tamaños de la muestra pequeños, no representativos; resultados no extrapolables a grupos de población).</p>
<p>Uso de recursos:</p> <p>¿Qué magnitud de recursos (costes) son necesarios?</p>	<p>X No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 Grandes costes</p> <p>0 Costes moderados</p> <p>0 Costes insignificantes o pequeños ahorros</p> <p>0 Ahorros moderados</p> <p>0 Grandes ahorros</p>	<p>Evidencia:</p> <p>La evidencia disponible es insuficiente para establecer las diferencias en el uso de recursos con talamotomía (radiocirugía) estereotáctica en el tratamiento del temblor esencial farmacorresistente.</p> <p>Información adicional:</p> <p>No es posible identificar el impacto sobre el uso de recursos entre diversas opciones quirúrgicas del temblor esencial farmacorresistente, pues no se han identificado estudios económicos.</p>

Formulación de la pregunta

<p>Calidad de la evidencia de uso de recursos y costes y relación coste-efectividad:</p> <p>¿Qué certeza hay sobre la evidencia de los costes?</p>	<p><input checked="" type="radio"/> No se sabe</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> Favorece la comparación</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación</p> <p><input type="radio"/> No favorece la comparación ni la intervención</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención</p> <p><input type="radio"/> Favorece la intervención</p>	<p>Evidencia:</p> <p>La evidencia disponible es insuficiente para establecer el coste-efectividad o el impacto presupuestario de la radiocirugía estereotáctica en el tratamiento del temblor esencial (o asociado a otras patologías) farmacorresistente, pues solo se han publicado dos estudios económicos.</p> <p>Información adicional:</p> <p>La SRS (talamotomía) obtuvo puntuaciones de utilidad más bajas ($p < 0,001$) en comparación con la talamotomía por ultrasonido guiado por resonancia magnética. La diferencia de costes no es significativa.</p> <p>En la estimación de costes realizada en uno de los estudios, la talamotomía estereotáctica con Gamma Knife (US\$ 10.811,77) y con acelerador lineal (US\$ 10.726,40) fue un 40% menos costosa que la estimulación cerebral profunda del núcleo intermedio ventral del tálamo unilateral (US\$ 17.932,41).</p>
<p>Equidad:</p> <p>¿Cuál es el impacto de la equidad en salud?</p>	<p><input type="radio"/> No sabe</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> Reducido</p> <p><input type="radio"/> Probablemente reducido</p> <p><input type="radio"/> Ningún impacto</p> <p><input checked="" type="radio"/> Probablemente un aumento</p> <p><input type="radio"/> Aumento</p>	<p>Evidencia:</p> <p>La evidencia disponible es insuficiente para establecer el impacto sobre la equidad en el Sistema Nacional de Salud y la sociedad.</p> <p>No obstante, en caso de que la radiocirugía (talamotomía) estereotáctica sea financiada y se recomiende su indicación en el temblor esencial farmacorresistente, será una alternativa quirúrgica mínimamente invasiva a la que podrán optar los pacientes con este diagnóstico, probablemente por el control del temblor con eventos adversos asumibles frente a otras alternativas más invasivas.</p>
<p>Aceptabilidad:</p> <p>¿La intervención es aceptada por los principales agentes implicados?</p>	<p><input checked="" type="radio"/> No se sabe</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente sí</p> <p><input type="radio"/> Sí</p>	<p>Evidencia:</p> <p>La evidencia disponible es insuficiente para establecer la aceptabilidad en el Sistema Nacional de Salud y la sociedad de la radiocirugía estereotáctica para el temblor esencial (y de otras etiologías) farmacorresistente.</p>
<p>Aplicabilidad:</p> <p>¿Es factible la implementación de la intervención?</p>	<p><input checked="" type="radio"/> No se sabe</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente sí</p> <p><input type="radio"/> Sí</p>	<p>Evidencia:</p> <p>La evidencia disponible es insuficiente para establecer la aplicabilidad en el Sistema Nacional de Salud y la sociedad de la radiocirugía estereotáctica para el temblor esencial farmacorresistente.</p>
<p>Otros criterios considerados:</p> <p>Influencia de aspectos relevantes relacionados con la tecnología (éticos, relacionados con la autonomía)</p>	<p><input checked="" type="radio"/> No se sabe</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> Trivial</p> <p><input type="radio"/> Pequeña</p> <p><input type="radio"/> Moderada</p> <p><input type="radio"/> Grande</p>	<p>Evidencia:</p> <p>No se ha evaluado específicamente.</p> <p>Información adicional:</p> <p>La indicación de radiocirugía estereotáctica frente a otras técnicas quirúrgicas convencionales para el temblor esencial (y asociado a otras patologías) farmacorresistente dependerá de la comorbilidad del paciente que pueda contraindicar otras alternativas terapéuticas, del grado de compromiso de su calidad de vida y de su desempeño laboral y para realizar actividades de la vida diaria (58, 63).</p>

Conclusiones

Formulación de la pregunta	
<p>Recomendación:</p> <p>Recomendación detallada sobre la aplicación de la técnica</p>	<p>0 Plena inclusión</p> <p>0 Plena exclusión</p> <p>x Inclusión vinculada a estudio de monitorización de técnicas, tecnologías y procedimientos</p> <p>0 Posponer decisión</p> <p>0 No inclusión</p> <p>0 Evaluación adicional sobre el impacto de la decisión</p>
<p>Justificación:</p> <p>Justificación detallada de la recomendación</p>	<p>Existe incertidumbre sobre los efectos de la intervención. La calidad de la evidencia es media o baja en relación con los efectos deseados y no deseados (tamaños de la muestra muy pequeños sin grupo comparador que dificultan la extrapolación de hallazgos, así como la valoración del beneficio en salud a obtener frente a otras alternativas).</p> <p>La investigación futura ofrece la posibilidad de reducir la incertidumbre existente a un coste razonable (población muy concreta de pacientes).</p> <p>Es posible que el beneficio potencial de reducir la incertidumbre supere los riesgos y costes potenciales de utilizar o no utilizar la radiocirugía estereotáctica en pacientes con temblor esencial farmacorresistente sobre la base de la evidencia actual disponible.</p>
<p>Implementación:</p> <p>Consideraciones sobre la aplicación de la recomendación</p>	<p>Actualmente, la cirugía del temblor esencial requiere un equipo multidisciplinario de especialistas con una formación específica en la materia, su colaboración en una misma unidad y los medios tecnológicos necesarios que deben garantizarse en el centro sanitario en el que se proponga la implementación de radiocirugía estereotáctica.</p> <p>Es recomendable la elaboración y adopción de protocolos de selección, derivación y evaluación de los pacientes con temblor esencial (y por otras patologías) farmacorresistente que podrían beneficiarse de radiocirugía estereotáctica.</p>
<p>Seguimiento y evaluación:</p> <p>Pertinencia sobre el seguimiento y/o la evaluación de la decisión</p>	<p>Hay incertidumbre sobre la duración de la respuesta, los posibles eventos adversos de la intervención, la recaída del temblor o la probabilidad de éxito de subsecuentes intervenciones, sean quirúrgicas, farmacológicas o no farmacológicas, o una combinación de ellas. Estos aspectos deberían monitorizarse.</p> <p>Los pacientes deben seguir un proceso de toma de decisiones debidamente informado (intervención quirúrgica vs. no intervención; intervención quirúrgica mínimamente invasiva vs. intervención quirúrgica invasiva).</p> <p>Debe reforzarse la notificación espontánea (proceso de vigilancia activa) de eventos adversos, así como de recaídas del temblor, en el ámbito local y nacional.</p> <p>Debe documentarse el tiempo a la respuesta, y su duración, postintervención.</p>
<p>Prioridades de investigación</p>	<p>Efectividad y seguridad de la radiocirugía estereotáctica frente a otros procedimientos quirúrgicos estándares, por subgrupos de pacientes con temblor farmacorresistente de distinta etiología, asociada o no a intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en diferentes horizontes temporales (p. ej., corto y largo plazo).</p> <p>Estudios de dosis para establecer y confirmar los rangos de dosis más adecuados (beneficio/riesgo).</p> <p>Estudios de efectividad y seguridad en muestras representativas de pacientes con temblor esencial frente a otras opciones quirúrgicas (estimulación cerebral profunda; radiofrecuencia estereotáctica).</p> <p>Perspectiva de los pacientes: preferencias, satisfacción por la radiocirugía estereotáctica frente a otro procedimiento quirúrgico.</p> <p>Coste-efectividad de la radiocirugía estereotáctica frente a otros procedimientos quirúrgicos estándares con un horizonte temporal de toda la vida del paciente con temblor esencial (y asociado a otras patologías) farmacorresistente, desde la perspectiva social y del Sistema Nacional de Salud.</p> <p>La creación de un registro facilitaría la recopilación de datos clínicos, epidemiológicos y de usos de recursos en este colectivo de pacientes tributarios de radiocirugía estereotáctica.</p> <p>Es necesaria la adopción de criterios y protocolos consensuados de indicación de radiocirugía estereotáctica en pacientes con temblor esencial (y asociado a otras patologías) farmacorresistente.</p>

FTM: Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale; KPS: Karnofsky Performance Status; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

6. Resultados: temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson

6.1 Descripción de la evidencia científica disponible

6.1.1 Identificación de los estudios incluidos

Se revisaron 20 artículos; se excluyeron 7 publicaciones por las razones que se describen en el anexo 23, por lo que se incluyeron un total de 13 artículos; 1 metaanálisis (54), 1 revisión sistemática (55) y 11 estudios observacionales (10, 56, 57, 60, 61, 63, 66, 72-75).

La revisión manual de la bibliografía citada en los artículos incluidos identificó 1 publicación adicional relevante (53): se trata de 1 estudio observacional incluido en el informe. Así, **se incluyen en este informe un total de 14 publicaciones** como se refleja en el diagrama *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) de selección de artículos (figura 3) y que se describen en los subapartados correspondientes.

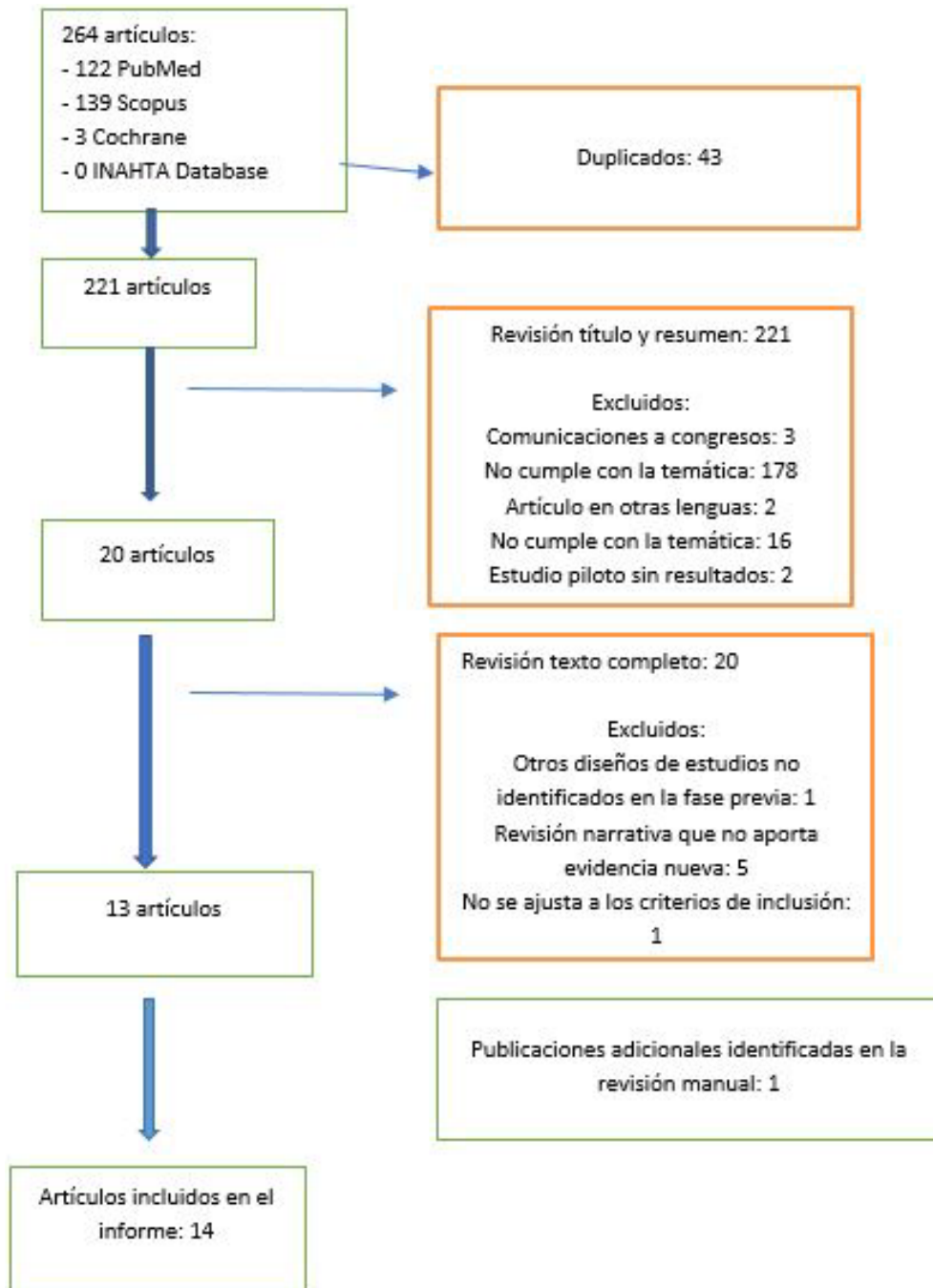
Dado que, si bien las revisiones sistemáticas y los metaanálisis sintetizan la evidencia científica más robusta sobre la eficacia y la seguridad de una tecnología o intervención sanitaria, no están exentos de sesgo de publicación. Por esta razón, y para hacer una valoración más minuciosa de la evidencia disponible, se incluyen tanto los resultados de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis como los resultados de los estudios individuales contenidos en ellas y que cumplen con los criterios de selección establecidos para la elaboración de este informe. Así, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis ofrecen una idea del conjunto de la evidencia disponible, mientras que la descripción de los estudios clínicos individuales aporta evidencia adicional sobre variables relevantes para este informe y eventualmente no descritas en las revisiones sistemáticas y los metaanálisis.

Por tanto, en el informe se describen estudios clínicos contenidos en las revisiones sistemáticas y en los metaanálisis (detallados en los subapartados correspondientes), así como estudios clínicos identificados adicionalmente, no pertenecientes a revisiones previas.

Adicionalmente, se decidió incluir en este apartado del informe estudios que considerasen tanto poblaciones de pacientes con temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson exclusivamente como poblaciones mixtas (temblor esencial y temblor asociado a la esclerosis múltiple o a la enfermedad de Parkinson). Por lo tanto, varios estudios incluidos y descritos en este apartado del informe son compartidos con el apartado correspondiente a temblor esencial farmacorresistente (apartado 5).

Sobre los estudios en marcha y las evaluaciones económicas identificadas, ver los apartados 6.3 y 6.4, respectivamente.

Figura 3. PRISMA: diagrama de selección de artículos para la enfermedad de Parkinson



6.1.2 Descripción de las publicaciones incluidas

Se describen un metaanálisis (54), una revisión sistemática (55) y doce estudios observacionales (10, 53, 56, 57, 60, 61, 63, 66, 72-75). Cinco de ellos incluyen solo pacientes con temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson (66, 72-75), mientras que los restantes incluyen poblaciones mixtas de pacientes con temblor farmacorresistente, ya sea esencial asociado a la enfermedad de Parkinson, al temblor esencial o a la esclerosis múltiple (10, 53, 56, 57, 60, 61).

La variable principal de resultado medida en todos los estudios fue la gravedad del temblor pre- y post-intervención. Las escalas utilizadas para evaluar el temblor fueron *Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale* (FTM) (64) o *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) (65).

Como variable secundaria de resultado se evaluó la calidad de vida en 1 estudio observacional prospectivo (73) y en 2 estudios observacionales retrospectivos (10, 63). Se utilizaron las escalas KPS (63) y EVA EuroQoL-5D (10).

La capacidad para realizar actividades de la vida diaria se midió en un estudio con pacientes con temblor farmacorresistente por diversas causas mediante la escala KPS (63).

La satisfacción con el tratamiento del paciente o el cambio en el consumo de fármacos tras la intervención no fueron evaluadas como variables secundarias de resultado en ninguno de los estudios incluidos en este informe. Solo un estudio hizo mención del cambio en el uso de levodopa tras la intervención (74).

6.1.2.1. Descripción del metaanálisis incluido

El metaanálisis publicado en 2018 evaluó la radiocirugía estereotáctica comparando la intensidad del temblor pre- y post-intervención con el objetivo de determinar la eficacia y la incidencia de eventos adversos de la SRS en el tratamiento del temblor farmacorresistente (54). Se analizaron 17 estudios observacionales retrospectivos, 10 prospectivos y 1 ensayo clínico aleatorizado y controlado que evaluaron la intervención en pacientes con temblor esencial y temblor causado por la enfermedad de Parkinson o la esclerosis múltiple (54). De los 38 estudios incluidos en el metaanálisis, 35 estudios fueron excluidos por las razones que se describen en el anexo 24, y 3 estudios observacionales prospectivos han sido incluidos en el informe como estudios independientes para la evaluación de la intervención en pacientes con temblor farmacorresistente debido a la enfermedad de Parkinson (56, 57, 61).

El cálculo de la eficacia está basado en 1.255 pacientes (Parkinson, 64,2%; temblor esencial, 32,8%; esclerosis múltiple, 2,5%, y temblor rúbrico, 0,4%).

Las variables de eficacia/efectividad y seguridad medidas con los resultados obtenidos se describen en el apartado 6.2.1. y 6.2.2, respectivamente.

6.1.2.2. Descripción de la revisión sistemática de la literatura incluida

La revisión sistemática (2019), que fue realizada por la Sociedad Internacional de Radiocirugía Estereotáctica (55), tuvo como objetivo determinar la eficacia de la SRS en pacientes con temblor farmacorresistente con distintas etiologías y evaluar la incidencia y gravedad de los eventos adversos después de la intervención. En la revisión sistemática se incluyeron 3 estudios prospectivos, 1 estudio retrospectivo comparativo y 30 estudios retrospectivos. De los 34 estudios incluidos en la revisión sistemática, 29 estudios fueron excluidos por las razones que se describen en el anexo 25, y 5 estudios observacionales prospectivos han sido incluidos en el informe como estudios independientes para la evaluación de la intervención en pacientes con temblor farmacorresistente debido a la enfermedad de Parkinson (53, 56, 57, 60, 61).

Las publicaciones incluidas (estudios de series de casos y estudios de caso de control de baja calidad) presentaban periodos de seguimiento cortos, lo que dificultó la evaluación de las complicaciones y la respuesta a largo plazo (55). No se realizó metaanálisis.

6.1.2.3. Descripción de los estudios observacionales incluidos

En total se describen 12 estudios observacionales. En 5 estudios observacionales se incluyeron pacientes con temblor farmacorresistente debido a la enfermedad de Parkinson (72-76) exclusivamente, y en los 7 estudios restantes se incluyeron pacientes con temblor debido a la enfermedad de Parkinson, a la esclerosis múltiple y pacientes con temblor esencial (10, 53, 56, 57, 60, 61, 63).

Cuatro de los estudios (53, 57, 61, 66) incluidos correspondieron a estudios observacionales prospectivos, sin grupo de comparación y con evaluación ciega por parte de los médicos evaluadores. Los restantes trabajos incluidos eran 8 estudios observacionales retrospectivos o prospectivos sin un grupo de

comparación, ni evaluación ciega. Todos ellos evaluaron la eficacia y la seguridad de la SRS en pacientes con temblor debido a la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, o con temblor esencial (tabla 19).

En relación con los estudios que incluyeron solo pacientes con temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson, Sandoval *et al.* de 2010 (75) revisó retrospectivamente las historias clínicas de 33 pacientes (rango de edad: 38-83 años) tratados entre 1992 y 2009. La localización más frecuente de la intervención fue el globo pálido interno y la modalidad unilateral fue la más frecuente entre los procedimientos ablativos indicados. Raju *et al.* de 2017 (74) igualmente revisó retrospectivamente las historias clínicas de 33 pacientes que habían recibido radiocirugía (talamotomía) estereotáctica con Gamma Knife (rango de dosis: 130-150 Gy) por temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson. Young *et al.* de 2014 (76) reportó los resultados de realizar radiocirugía (palidotomía) estereotáctica con Gamma Knife (rango de dosis: 130-150 Gy) en 40 pacientes entre 1993 y 2009; 29 pacientes recibieron tratamiento unilateral y 11 recibieron tratamiento bilateral. Drumond *et al.* (2020) (73) informó de los hallazgos de usar radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife (dosis única: 110 o 120 Gy) dirigido al núcleo subtalámico en 4 pacientes con temblor farmacorresistente y discinesia invalidante por enfermedad de Parkinson, quienes por su edad mayor de 74 años, diátesis hemorrágica y otras comorbilidades importantes no eran tributarios de recibir otro tipo de intervención quirúrgica. El diseño del estudio fue prospectivo, abierto, en un solo centro, piloto.

En todos los estudios incluidos en este informe, la variable principal de resultado medida fue la gravedad del temblor de acuerdo con la escala UPDRS (10, 53, 60, 72, 73, 75, 76) y con la escala FTM (56-58, 61, 74) (eficacia). Adicionalmente, se documentaron los eventos adversos derivados de la intervención (seguridad), así como la calidad de vida en 3 estudios (10, 63, 73). En 2 estudios se valoró también la capacidad de los pacientes para realizar actividades de la vida diaria (variables secundarias de resultado) (57, 61).

6.1.3 Descripción de la calidad metodológica de las publicaciones incluidas

El metaanálisis (54) y la revisión sistemática de la literatura (55) recibieron una puntuación de 9/11 y 6/11 en AMSTAR, respectivamente, por las razones que se muestran en el anexo 26.

Las 12 publicaciones restantes corresponden a estudios clínicos observacionales con una calidad de la evidencia media/baja con tamaños de la muestra pequeños (anexos 27 y 28). Además, en 5 estudios (53, 60, 73, 75, 76) no se detallan las limitaciones del diseño y en 3 estudios (60, 61, 66) no se hizo el seguimiento completo de un 10%-18% de los pacientes debido a la pérdida del seguimiento.

Tabla 19. PICOD: descripción de la población, intervención, grupo de comparación, variables de resultados (outcomes) y diseño de los estudios revisados en temblor farmacorresistente debido a la enfermedad de Parkinson y otras etiologías

Descripción	Schreglmann et al., 2018 (54)	Martínez-Moreno et al., 2019 (55)	Young et al., 2014 (76)	Frentress et al., 2010 (53)	Lim et al., 2010 (57)	Witjas et al., 2015 (61)	Niranjan et al., 2018 (63)	Raju et al., 2017 (74)	Drummond et al., 2019 (73)	Kooshkabi et al., 2013 (56)	Ohye et al., 2011 (60)	Sandoval et al., 2010 (75)	Pérez-Sánchez et al., 2020 (10)	Cahan et al., 2018 (72)
Población, n (edad, país)	Temblor farmacorresistente debido a Parkinson, temblor esencial, esclerosis múltiple y lesiones del mesencéfalo 46 estudios 1.255 pacientes ≥18 años Múltiple*	Temblor farmacorresistente debido a Parkinson, temblor esencial y esclerosis múltiple ≥18 años 34 estudios 1.391 pacientes Múltiple*	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente 40 pacientes ≥18 años EEUU	Temblor farmacorresistente 192 pacientes (Parkinson, n = 102 y TE, n = 52) ≥18 años EEUU	Temblor farmacorresistente 14 pacientes (Parkinson, n = 3 y TE, n = 11) ≥18 años Canadá	Temblor farmacorresistente 50 pacientes (Parkinson, n = 14 y TE, n = 36) ≥18 años Francia	Temblor farmacorresistente 11 pacientes (Parkinson, n = 2, TE, n = 8 y ES, n = 1) ≥18 años EEUU	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente 33 pacientes ≥18 años EEUU	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente 4 pacientes ≥18 años EEUU	Temblor farmacorresistente 86 pacientes (Parkinson, n = 27, TE, n = 48 y ES, n = 11) ≥18 años EEUU	Temblor farmacorresistente 71 pacientes (Parkinson, n = 59 y TE, n = 13) ≥18 años Japón	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente 33 pacientes ≥18 años México	Temblor farmacorresistente 13 pacientes (Parkinson, n = 6 y TE, n = 3 y Parkinson + TE, n = 3) >18 años España	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente 40 pacientes ≥18 años EEUU
Intervención	Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Talamotomía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Talamotomía estereotáctica con Gamma Knife	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Talamotomía estereotáctica con Gamma Knife bilateral escalonada	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Palidotomía con Gamma Knife

Descripción	Schreglmann et al., 2018 (54)	Martínez-Moreno et al., 2019 (55)	Young et al., 2014 (76)	Frentress et al., 2010 (53)	Lim et al., 2010 (57)	Witjas et al., 2015 (61)	Niranjan et al., 2018 (63)	Raju et al., 2017 (74)	Drummond et al., 2019 (73)	Kooshkabi et al., 2013 (56)	Ohye et al., 2011 (60)	Sandoval et al., 2010 (75)	Pérez-Sánchez et al., 2020 (10)	Cahan et al., 2018 (72)
Comparación	Sin grupo de comparación en algunos estudios incluidos. El metaanálisis compara con los resultados del ultrasonido guiado	Grupo de control, estimulación cerebral profunda y termocoagulación por radiofrecuencia (en 2 estudios)	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación
VARIABLES DE RESULTADOS (outcomes)	Temblor: <i>Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale</i> y <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>	Temblor: <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> y <i>Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale</i>	Temblor: <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>	Temblor: <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>	Temblor: <i>Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale</i>	Temblor: <i>Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale</i>	Temblor: <i>Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale</i> Calidad de vida: <i>Karnofsky Performance Status</i>	Temblor: <i>Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale</i>	Temblor: <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> Calidad de vida: <i>Mini-Mental State Examination</i>	Temblor: <i>Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale</i>	Temblor: <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>	Temblor: <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>	Temblor: <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> y <i>Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale</i> Calidad de vida: <i>Euro-QoL-5D</i>	Temblor: <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
Diseño del estudio	Metaanálisis y revisión sistemática	Revisión sistemática	Observacional, prospectivo con evaluación ciega	Observacional, prospectivo de serie de casos con evaluación ciega	Observacional, prospectivo de serie de casos con evaluación ciega	Observacional, prospectivo, simple ciego	Observacional, retrospectivo de series de casos	Observacional, retrospectivo de series de casos	Observacional, prospectivo, abierto, en un único centro	Observacional, prospectivo de series de casos	Observacional, prospectivo de series de casos multicéntrico	Observacional, retrospectivo de series de casos	Observacional, retrospectivo de series de casos	Observacional, prospectivo de series de casos

DE: desviación estándar; EEUU: Estados Unidos; TE: temblor esencial.

* Se trata de metaanálisis de estudios llevados a cabo en diversos países, razón por la cual se indica como de realización en “múltiples” localizaciones.

6.2 Resultados clínicos

6.2.1 Eficacia/efectividad

Variable: temblor

En el metaanálisis (86 publicaciones) (54) se halló que el efecto sobre el temblor de la enfermedad de Parkinson fue menor en la SRS con Gamma Knife (-2,2, IC 95%: -3,62 a -0,78) en comparación con cuando se apuntó al núcleo ventral intermedio mediante ablación por radiofrecuencia G de Hedge (-4,15; IC 95%: -5,13 a -3,17) (ver apartado 5.2.1: temblor esencial farmacorresistente, para más detalles).

En la revisión sistemática de la literatura (34 publicaciones) (55) se halló una mejora media del temblor farmacorresistente del 88% independientemente de la causa del temblor (esencial, por enfermedad de Parkinson u otra etiología). En los estudios revisados solo se utilizó la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife (ver apartado 5.2.1: temblor esencial farmacorresistente, para más detalles).

En solo cinco estudios observacionales se incluyeron pacientes con temblor farmacorresistente debido a la enfermedad de Parkinson (66, 72-75).

Globalmente, la puntuación total del temblor farmacorresistente disminuyó entre 12 y 15 puntos (18%-20%) en un periodo de seguimiento muy heterogéneo entre los estudios, que varió de 12 meses (73) hasta 127 meses (72) tras la intervención, dependiendo de la publicación revisada. Dicha intervención hace referencia a la talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife y a la palidotomía con Gamma Knife, respectivamente.

Más concretamente, Sandoval *et al.* de 2010 (75) (n = 33 pacientes) no encontró relación entre la localización de la intervención (SRS con Gamma Knife) y la evolución clínica de la enfermedad de Parkinson y no reportó otros datos de eficacia, efectividad o seguridad de las intervenciones evaluadas en el estudio. De acuerdo con los hallazgos publicados por Raju *et al.* de 2017 (74) (n = 33), utilizando la escala FTM, después de la radiocirugía (talamotomía) estereotáctica con Gamma Knife, 31 pacientes (93,9%) experimentaron mejoría del temblor; 23 pacientes (70,0%) refirieron una reducción total o casi completa del mismo; 9 pacientes (27,2%) notaron una disminución del temblor y una resolución de la alteración de la escritura, el dibujo y la capacidad para beber líquidos. Uno de los pacientes (3%) mejoró la bradicinesia, y otros 3 (9%) mejoraron la rigidez. La diferencia media en la puntuación fue de 2 puntos entre la valoración basal y el último seguimiento en cada ítem de la escala FTM. La mediana de seguimiento fue de 23 meses (rango: 9-144 meses). El alivio del temblor se mantuvo completamente en el último seguimiento en el 96,8% de los pacientes que respondieron (tabla 20). En el estudio publicado por Young *et al.* (2014) (76) (n = 40 pacientes) hubo mejoras estadísticamente significativas en las puntuaciones totales (18,4%) de la escala UPDRS, en las puntuaciones motoras (18,2%), en el temblor (72,4%), en la rigidez (51,2%), en la bradicinesia (23,4%) y en la medicación recibida por discinesia (70,0%). Los procedimientos bilaterales produjeron una mejora incremental adicional en los síntomas. En la publicación de Drummond *et al.* de 2020 (73) 3 de 4 pacientes sometidos a la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife del núcleo subtalámico por temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson, discinesia invalidante y alta morbilidad que contraindicaba otros procedimientos quirúrgicos, experimentaron reducción de la rigidez contralateral, bradicinesia y temblor hasta 12 meses después del procedimiento. En la publicación de Cahan *et al.* (2018) las puntuaciones totales de la escala UPDRS se redujeron de 71,4 puntos a 58,2 puntos al final del estudio (72) (tabla 20).

En 3 estudios observacionales llevados a cabo en pacientes con temblor esencial y temblor por la enfermedad de Parkinson o la esclerosis múltiple, los resultados fueron disgregados según la etiología del temblor (10, 53, 56). Así, en el estudio publicado por Pérez-Sánchez *et al.* de 2020 (10), en los pacientes con la enfermedad de Parkinson (n = 9), el temblor de reposo en las extremidades superiores e inferiores se redujo un 77,7% y un 71,9% a los 12 meses ($p = 0,007$), y un 66,7% y un 55,6% al final del seguimiento (>12 meses) ($p = 0,027$), respectivamente, según la escala UPDRS. La intervención aplicada fue la talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife.

En la publicación de Kooshkabi *et al.* de 2013 (56), en los 27 pacientes con la enfermedad de Parkinson incluidos, la puntuación media para el temblor en la escala FTM fue $3,0 \pm 0,8$ antes de la intervención y $1,5 \pm 1,1$ después de la intervención ($p < 0,0001$). La puntuación media en los ítems escribir y beber agua cambió de $2,4 \pm 0,6$ y $2,9 \pm 0,8$ antes de la intervención a $1,3 \pm 0,9$ y $1,5 \pm 1,0$ después de la intervención, respectivamente ($p < 0,0001$) (56). En este caso se intervino a los participantes con talamotomía unilateral estereotáctica.

En la publicación de Frentress *et al.* de 2010 (53), el 83% (98/118) de los pacientes con temblor farmacorresistente debido a la enfermedad de Parkinson tuvieron una remisión completa o casi completa del temblor después de la talamotomía estereotáctica con Gamma Knife (tabla 20).

En los 4 estudios observacionales restantes llevados a cabo en pacientes con temblor farmacorresistente esencial y temblor debido a la enfermedad de Parkinson o a la esclerosis múltiple, los resultados se presentaron en conjunto, sin diferenciar por la etiología del temblor. En 2 estudios observacionales (57, 60) la única mejora se detectó en el ítem de actividades de la vida diaria medido en la escala UPDRS (60) y FTM ($p = 0,03$) (57). En el estudio publicado por Witjas *et al.* de 2015 (58) se describió una mejora global del 63,40% (IC 95%: 38,3 a 90,6, $p < 0,0001$) del temblor en la escala FTM (61). En el estudio descrito por Niranjan *et al.* de 2018 (63), el temblor desapareció por completo o casi completo en 8/11 pacientes (72,7%) después de la intervención, disminuyendo la puntuación en los ítems escribir, pintar y beber de la escala FTM en una media de dos puntos tras la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife (tabla 20).

Variable: calidad de vida

(Ver apartados 5.2.1: temblor esencial, para una descripción más detallada de las variables secundarias de resultado.)

El metaanálisis (54) no incluyó datos sobre calidad de vida.

En la revisión sistemática, los artículos incluidos que cuantificaron cambios en la calidad de vida reportaron una variación del 35,23% en la puntuación (55). La intervención estudiada fue la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife y se comparó con la termocoagulación por radiofrecuencia en un estudio.

Tres estudios observacionales determinaron la calidad de vida después de la intervención utilizando diferentes escalas, en pacientes con temblor por diversas causas, incluyendo la enfermedad de Parkinson. Drummond *et al.* de 2019 (73) no detectó un cambio significativo en la calidad de vida utilizando la talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife. Sin embargo, en la publicación de Niranjan *et al.* (63) mejoraron la calidad de vida y la capacidad para realizar actividades de la vida diaria ($p = 0,016$) medida con la escala KPS. Se intervino a los participantes con talamotomía estereotáctica con Gamma Knife bilateral escalonada. Pérez-Sánchez *et al.* (2020) (10) documentó mejora en calidad de vida, con una diferencia de 20 puntos entre la determinación basal y el final del seguimiento (>12 meses) ($p = 0,005$) utilizando la escala Euro-QoL-5D (tabla 20). Se aplicó la talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife.

Variable: satisfacción con el tratamiento

La satisfacción con el tratamiento del paciente no se evaluó como variable de resultado en ninguna de las publicaciones incluidas.

Variable: consumo de fármacos para el temblor

El consumo de fármacos para el temblor no se incluyó como variable de resultado en ninguna de las publicaciones incluidas. No obstante, Raju *et al.* de 2017 (74) encontró que 3 de 44 pacientes (9%) disminuyeron su dosis de dopamina después de la talamotomía estereotáctica con Gamma Knife por temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson.

Variable: medida de funcionalidad o discapacidad

Además de los estudios que informaron mejoras en la capacidad para realizar actividades de la vida diaria determinadas con las escalas FTM y KPS descritas en calidad de vida, no se reportaron otras medidas de funcionalidad o discapacidad en las publicaciones incluidas.

El perfil GRADE de las publicaciones incluidas relativas a temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson y otras etiologías se puede consultar en la tabla 21.

Tabla 20. Características de los estudios y resultados de eficacia de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica en el tratamiento del temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson y otras etiologías

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Drummond <i>et al.</i> , 2019 (73)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente	Hospitalario	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Temblor (UPDRS)	Determinación basal: 39,7 ± 9,7 12 meses: 26,7 ± 2,9	12 meses	NR	4	Media	--
					Calidad de vida (MMSE)	Determinación basal: 28,3 ± 1,3 12 meses: 28,7 ± 1,3					
Frentress <i>et al.</i> , 2010 (53)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente (Parkinson, n = 102 y TE, n = 52)	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Temblor (UPDRS)	98/118 (83%) pacientes libres de temblor	8 años	NR	192 (Parkinson, n = 118)	Media	--
Lim <i>et al.</i> , 2010 (57)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente (Parkinson, n = 2, TE, n = 8 y ES, n = 1)	Hospitalario	Talamotomía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Temblor (FTM)	Mejoría en la escala FTM para el ítem: actividades de la vida cotidiana en 2,7 puntos de media	24 meses	NR	14 pacientes (Parkinson, n = 3 y TE, n = 11)	Media	--
Witjas <i>et al.</i> , 2015 (61)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente (Parkinson, n = 14 y TE, n = 36)	Hospitalario	Talamotomía unilateral estereotáctica	Sin grupo de comparación	Temblor (FTM)	Mejoría de la escala de temblor en 63,40% (38,2-90,6); p < 0,0001	12 meses	NR	50 pacientes (Parkinson, n = 14 y TE, n = 36)	Media	--
						Mejoría en el ítem: actividades de la vida cotidiana en 72,2%					

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Niranjan <i>et al.</i> , 2018 (63)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente (Parkinson, n = 2, TE, n = 8 y ES, n = 1)	Hospitalario	Talamotomía estereotáctica con Gamma Knife bilateral escalonada	Sin grupo de comparación	Temblor (FTM)	8/11 pacientes libres de temblor	35 meses	NR	11 pacientes (Parkinson, n = 2, TE, n = 8 y esclerosis múltiple, n = 1)	Media	--
					Calidad de vida (KPS)	Determinación basal: 61,8 ± 13,3 35 meses: 75,5 ± 21,6 <i>p</i> = 0,016					
Raju <i>et al.</i> , 2017 (74)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Temblor (FTM)	Determinación basal: 3,06 ± 0,75 Postintervención: 1,00 ± 0,94	23 meses	NR	33	Baja	23/33 pacientes libres de temblor 9/33 mejoraron en la escala del temblor con completa funcionalidad en escribir, pintar y beber
					Escribir (FTM)	Determinación basal: 2,97 ± 0,80 Postintervención: 1,00 ± 0,97					
					Pintar (FTM)	Determinación basal: 2,85 ± 0,80 Postintervención: 1,06 ± 0,90					
					Beber (FTM)	Determinación basal: 3,12 ± 0,78 Postintervención: 1,15 ± 1,00					

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Young <i>et al.</i> , 2014 (76)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente	Hospitalario	Talamotomía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Temblor (UPDRS)	Determinación basal: 71,4 ± 17,1 Último seguimiento: 58,2 ± 14,7	74 meses	NR	40	Media	--
Kooshkabadi <i>et al.</i> , 2013 (56)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente (Parkinson, n = 59 y TE, n = 13)	Hospitalario	Talamotomía unilateral estereotáctica	Sin grupo de comparación	Temblor (FTM)	Determinación basal: 3,0 ± 0,8 Postintervención: 1,5 ± 1,1	1-152 meses	NR	86 pacientes (Parkinson, n = 27, TE, n = 48 y esclerosis múltiple, n = 11)	Media	--
					Escribir (FTM)	Determinación basal: 2,4 ± 0,6 Postintervención: 1,3 ± 0,9					
					Beber (FTM)	Determinación basal: 2,9 ± 0,8 Postintervención: 1,5 ± 1,0					
Ohye <i>et al.</i> , 2011 (60)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente (Parkinson, n = 59 y TE, n = 13)	Hospitalario	Talamotomía unilateral estereotáctica	Sin grupo de comparación	UPDRS I: comportamiento y estado de ánimo	Determinación basal: 1,27 ± 1,60 24 meses postintervención: 0,93 ± 1,32	24 meses	NR	71 pacientes (Parkinson, n = 59 y TE, n = 13)	Media	--

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
					UPDRS II: actividades de la vida cotidiana	Determinación basal: 7,49 ± 5,51 24 meses postintervención: 4,65 ± 3,73					
					UPDRS III: función motora	Determinación basal: 14,45 ± 10,12 24 meses postintervención: 8,81 ± 8,66					
					UPDRS IV: complicaciones	Determinación basal: 1,58 ± 1,87 24 meses postintervención: 1,30 ± 1,30					
Sandoval <i>et al.</i> , 2010 (75)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Temblor (UPDRS)	Determinación basal: 47,64 ± 23,593 Postintervención: 32,36 ± 18,871	NA	NR	33	Baja	
Pérez-Sánchez <i>et al.</i> , 2020 (10)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente	Hospitalario	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Temblor de reposos en extremidad superior diana (UPDRS)	Determinación basal: 3,00 ± 0,71 Final del seguimiento: 1,00 ± 1,00	>12 meses	NR	13 pacientes (Parkinson, n = 6 y TE, n = 3 y Parkinson + TE, n = 3)	Media	

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
	(Parkinson, n = 6 y TE, n = 3 y Parkinson + TE, n = 3)				Temblor de reposos en extremidad inferior diana (UPDRS) Temblor en hemicuerpo diana (UPDRS) Temblor en hemicuerpo diana + constancia (UPDRS) Calidad de vida (Euro-QoL-5D)	Determinación basal: 2,78 ± 0,83 Final del seguimiento: 1,29 ± 0,95 Determinación basal: 8,11 ± 2,57 Final del seguimiento: 2,71 ± 2,43 Determinación basal: 10,44 ± 2,96 Final del seguimiento: 4,14 ± 2,91 Determinación basal: 59,23 ± 7,60 Final del seguimiento: 80,00 ± 15,49					
Cahan <i>et al.</i> , 2018 (72)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente	Hospitalario	Palidotomía con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Temblor (UPDRS)	Determinación basal: 71,4 ± 17,1 Final del seguimiento: 58,2 ± 14,7	48-127 meses	NR	40	Media	--

FTM: Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale; KPS: Karnofsky Performance Status; MMSE: Mini-Mental State Examination; NR: no reportado; TE: temblor esencial; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Tabla 21. Perfil GRADE de las publicaciones incluidas relativas a temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson y otras etiologías

Evaluación de la calidad						Resultado	Importancia de la variable (conclusión)
Número de estudios (número de participantes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia		
Variable 1: temblor (FTM)							
5 (194 pacientes, Parkinson, n = 144) (56-58, 61, 74)	5 (194 pacientes, Parkinson, n = 144) (56-58, 61, 74)	5 (194 pacientes, Parkinson, n = 144) (56-58, 61, 74)	5 (194 pacientes, Parkinson, n = 144) (56-58, 61, 74)	5 (194 pacientes, Parkinson, n = 144) (56-58, 61, 74)	5 (194 pacientes, Parkinson, n = 144) (56-58, 61, 74)	5 (194 pacientes, Parkinson, n = 144) (56-58, 61, 74)	5 (194 pacientes, Parkinson, n = 144) (56-58, 61, 74)
Variable 1: temblor (UPDRS)							
7 (422 pacientes; Parkinson, n = 311) (10, 53, 60, 66, 72, 75)	7 (422 pacientes; Parkinson, n = 311) (10, 53, 60, 66, 72, 75)	7 (422 pacientes; Parkinson, n = 311) (10, 53, 60, 66, 72, 75)	7 (422 pacientes; Parkinson, n = 311) (10, 53, 60, 66, 72, 75)	7 (422 pacientes; Parkinson, n = 311) (10, 53, 60, 66, 72, 75)	7 (422 pacientes; Parkinson, n = 311) (10, 53, 60, 66, 72, 75)	7 (422 pacientes; Parkinson, n = 311) (10, 53, 60, 66, 72, 75)	7 (422 pacientes; Parkinson, n = 311) (10, 53, 60, 66, 72, 75)
Variable 2: calidad de vida							
3 (57 pacientes, Parkinson, n = 14) (10, 58, 73)	3 (57 pacientes, Parkinson, n = 14) (10, 58, 73)	3 (57 pacientes, Parkinson, n = 14) (10, 58, 73)	3 (57 pacientes, Parkinson, n = 14) (10, 58, 73)	3 (57 pacientes, Parkinson, n = 14) (10, 58, 73)	3 (57 pacientes, Parkinson, n = 14) (10, 58, 73)	3 (57 pacientes, Parkinson, n = 14) (10, 58, 73)	3 (57 pacientes, Parkinson, n = 14) (10, 58, 73)

NA: no aplica.

6.2.2 Seguridad

Eventos adversos y complicaciones derivadas de la intervención

En el metaanálisis (54), las tasas de eventos adversos persistentes después de lesiones unilaterales en la enfermedad de Parkinson fueron $0,7\% \pm 1,2\%$ para la SRS con Gamma Knife del núcleo ventral intermedio ($n = 126$); $12,8\% \pm 19,0\%$ para la radiofrecuencia del núcleo ventral intermedio ($n = 198$); $13,6\% \pm 8,2\%$ para la radiofrecuencia del núcleo subtalámico ($n = 150$); $9,2\%$ para la radiofrecuencia del *globus pallidus internus* ($n = 514$), y del $7,0\%$ en el caso del ultrasonido focalizado guiado por resonancia magnética del tracto cerebelotalámico.

En la revisión sistemática, la mitad de los estudios incluidos no aportaron datos sobre las complicaciones o los eventos adversos debidos a la intervención de radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife. En los estudios que identificaron los eventos adversos más frecuentes, estos fueron hemiparesia, disartria y disfasia (55).

En los estudios clínicos observacionales retrospectivos y prospectivos que incluyeron únicamente pacientes con temblor farmacorresistente debido a la enfermedad de Parkinson, los eventos adversos asociados a la intervención fueron mayoritariamente hemianopsias (5%) y disfasias (6%) (72, 74, 76). En el estudio de Young *et al.* de 2014 (76) ($n = 40$), dos pacientes presentaron hemianopsia homónima completa contralateral tras la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, uno de ellos con hemiparesia leve contralateral. En ambos casos, estos eventos adversos se debieron a lesiones postintervención que aumentaron de tamaño más de lo esperado. La tasa de complicaciones se estimó en un $5,0\%$ calculado por paciente, y en un $3,9\%$ calculado por lesión. En el estudio publicado por Drummond *et al.* de 2020 (73) ($n = 4$), no hubo eventos adversos inmediatos posteriores al procedimiento. Un paciente que se sometió a radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife izquierda desarrolló hemiparesia derecha y disartria 7 meses después del procedimiento, seguida de hospitalización a los 9 meses por endocarditis bacteriana e insuficiencia hepática, de la que falleció. Los 3 pacientes restantes estuvieron libres de eventos adversos hasta 12 meses después del procedimiento. En 2/4 pacientes hubo empeoramiento subagudo de la marcha a los 14 y 20 meses de seguimiento. Uno de los pacientes falleció debido a complicaciones después de una caída (16 meses posteriores a la intervención) y el otro paciente se mantuvo sin cambios hasta el final del seguimiento (42 meses). Los 3 pacientes con eventos adversos demostraron una hiperrespuesta en el área afectada por la intervención en las neuroimágenes de seguimiento (73). Raju *et al.* de 2017 (74) halló que 2 de 33 pacientes (6%) tuvieron eventos adversos temporales relacionados con la radiocirugía (talamotomía) estereotáctica con Gamma Knife (tabla 22), y Cahan *et al.* de 2018 detectó hemianopsias en 2/40 pacientes y hemiparesias en 1/40 pacientes (72).

En general, la tasa de eventos adversos fue baja en la mayoría de los estudios que incluían pacientes con temblor esencial y pacientes con temblor debido a la enfermedad de Parkinson o a la esclerosis múltiple, variando entre un 2% (61) y un 20% (57) según las publicaciones (tabla 22).

Tabla 22. Características de los estudios y eventos adversos derivados de la intervención de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica en el tratamiento del temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson y otras etiologías

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Drummond <i>et al.</i> , 2019 (73)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Eventos adversos derivados de la intervención	2/4 pacientes con problemas al andar	12 meses	NR	4	Media	--
Frentress <i>et al.</i> , 2010 (53)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Eventos adversos derivados de la intervención	4/192 edema y hemiparesias transitorias	8 años	NR	192 (Parkinson, n = 118)	Media	--
Lim <i>et al.</i> , 2010 (57)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente	Hospitalario	Talamotomía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Eventos adversos derivados de la intervención	3/14 pacientes desarrollaron eventos adversos neurológicos	24 meses	NR	14 pacientes (Parkinson, n = 3 y TE, n = 11)	Media	--
Witjas <i>et al.</i> , 2015 (61)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente	Hospitalario	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Eventos adversos derivados de la intervención	NR	12 meses	NR	50 pacientes (Parkinson, n = 14 y TE, n = 36)	Media	--
Niranjan <i>et al.</i> , 2018 (63)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente	Hospitalario	Talamotomía estereotáctica con Gamma Knife bilateral escalonada	Sin grupo de comparación	Eventos adversos derivados de la intervención	1/11 hemiparesias	35 meses	NR	11 pacientes (Parkinson, n = 2, TE, n = 8 y esclerosis múltiple, n = 1)	Media	--
Raju <i>et al.</i> , 2017 (74)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Eventos adversos derivados de la intervención	2/33 pacientes desarrollaron eventos adversos neurológicos	23 meses	NR	33	Baja	--

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Young <i>et al.</i> , 2014 (76)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente	Hospitalario	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Eventos adversos derivados de la intervención	2/40 hemianopsia	74 meses	NR	40	Media	--
Kooshkabadi <i>et al.</i> , 2013 (56)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente	Hospitalario	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Eventos adversos derivados de la intervención	2/86 pacientes desarrollaron hemiparesias 1/86 disfagia 1/86 entumecimiento facial	1-152 meses	NR	86 pacientes (Parkinson, n = 27, TE, n = 48 y esclerosis múltiple, n = 11)	Media	--
Ohye <i>et al.</i> , 2011 (60)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente	Hospitalario	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Eventos adversos derivados de la intervención	No se observaron complicaciones mayores en el último seguimiento	24 meses	NR	71 pacientes (Parkinson, n = 59 y TE, n = 13)	Media	--
Sandoval <i>et al.</i> , 2010 (75)	Parkinson	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica (y otras intervenciones neuroquirúrgicas)	Sin grupo de comparación	Eventos adversos derivados de la intervención	NR	NR	NR	33	Baja	--
Pérez-Sánchez <i>et al.</i> , 2020 (10)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente	Hospitalario	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Eventos adversos derivados de la intervención	3/13 pacientes con efectos adversos leves: parestesia y depresión	>12 meses	NR	13 pacientes (Parkinson, n = 6 y TE, n = 3 y Parkinson + TE, n = 3)	Media	--

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Cahan <i>et al.</i> , 2018 (72)	Enfermedad de Parkinson con temblor farmacorresistente	Hospitalario	Talamotomía unilateral estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Eventos adversos derivados de la intervención	2/40 hemianopsia 1/40 hemiparesias	48-127 meses	NR	40	Media	--

NR: no reportado; TE: temblor esencial.

6.3 Estudios en marcha

No se han identificado estudios en marcha (fecha de consulta: 20 de noviembre de 2020) de radiocirugía estereotáctica para la indicación de temblor por enfermedad de Parkinson farmacorresistente mediante la búsqueda de protocolos de ensayos clínicos aleatorizados o estudios observacionales publicados en PubMed o Scopus. La base de datos ClinicalTrials.gov referencia 2 estudios de radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife en pacientes con la enfermedad de Parkinson en fase de inclusión, en pacientes con temblor esencial y temblor debido a la enfermedad de Parkinson refractario a tratamiento (NCT03305588 y NCT01734122). Además, se ha identificado un estudio piloto en pacientes con temblor incapacitante intervenidos con talamotomía estereotáctica en marcha (NCT02585583) (fecha de consulta: 10 de diciembre de 2020).

6.4 Eficiencia

No se identificaron evaluaciones económicas publicadas para la radiocirugía estereotáctica en el tratamiento del temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson.

6.5. Síntesis de resultados de eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia de la radiocirugía estereotáctica: temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson

Se ha realizado la valoración explícita de la calidad de la evidencia para cada variable relevante según los criterios GRADE (28). Se han proporcionado previamente sinopsis de la evidencia en tablas.

Los marcos EtD son una evolución de las tablas de la evidencia a la recomendación de GRADE en los que se dispone de tres secciones principales: formulación de la pregunta, evaluación de los criterios a evaluar y conclusiones alcanzadas.

Tabla 23. Marco de la evidencia a la decisión (EtD) del temblor parkinsoniano

Formulación de la pregunta		
¿Debe incluirse la radiocirugía estereotáctica para el tratamiento del temblor farmacorresistente o refractario al tratamiento farmacológico habitual por enfermedad de Parkinson en el Sistema Nacional de Salud en España?		
Pregunta detallada	Población	Pacientes con diagnóstico de temblor farmacorresistente o refractario al tratamiento farmacológico habitual por enfermedad de Parkinson
	Intervención:	Radiocirugía estereotáctica o talamotomía estereotáctica (con Gamma Knife únicamente)
	Comparación:	Sin comparador (14 estudios, incluyendo un metaanálisis y una revisión sistemática de la literatura descriptiva)

Formulación de la pregunta

	<p>Variables:</p> <p>Eficacia/efectividad</p> <p>Gravedad del temblor pre- y post-intervención - con las escalas FTM y UPDRS (14 estudios)</p> <p>Calidad de vida - con las escalas KPS y EVA EuroQoL-5D (3 estudios)</p> <p>Capacidad para realizar las actividades de la vida diaria - con las escalas KPS (1 estudio)</p> <p>Consumo de fármacos (mención en 1 estudio)</p> <p>Seguridad</p> <p>Eventos adversos relacionados con la intervención tales como hemianopsias, hemiparesias, disartria, disfasia; cambios en la marcha; discinesia; lesiones postintervención (variables según la publicación considerada)</p> <p>Eficiencia</p> <p>No se identificaron estudios económicos del uso de la radiocirugía estereotáctica en el control del temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson</p>	
Ámbito de aplicación (contexto):	Nacional (España), hospitalario, unidad de radiocirugía gamma o programa de tratamiento de trastornos del movimiento; abordaje multidisciplinario con neurólogos, neurocirujanos, planificadores y gestores sanitarios hospitalarios	
Perspectiva:	Sistema Nacional de Salud	
Subgrupos:	Pacientes con temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson	
Antecedentes:	<p>La enfermedad de Parkinson es una patología degenerativa del sistema nervioso central. Los hallazgos típicos son: temblor de reposo, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural.</p> <p>Tiene una progresión gradual y una respuesta sostenida a los medicamentos dopaminérgicos.</p> <p>Mientras la degeneración neuronal continúa, los pacientes van desarrollando trastornos motores y no motores, los cuales progresivamente responden menos a los medicamentos además de que aparecen complicaciones relacionadas a la terapia.</p> <p>En general, existen dos tipos de cirugía para los pacientes con enfermedad de Parkinson:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Procedimientos ablativos. 2. Estimulación cerebral profunda. <p>La estimulación cerebral profunda bilateral del núcleo subtalámico ha sido considerada el estándar de oro; sin embargo, se ha demostrado que la palidotomía, la leucotomía de RAPRL (radiaciones prelemniscas) y la talamotomía han sido cirugías efectivas para el control de alguno de los síntomas de la enfermedad (75).</p> <p>En 2015, se calculaba que había en España, al menos, 300.000 pacientes con enfermedad de Parkinson y al menos un nuevo caso por 10.000 habitantes año (77).</p>	
<p>Problema:</p> <p>¿Es el problema una prioridad?</p>	<p>0 No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 No</p> <p>0 Probablemente no</p> <p>X Probablemente sí</p> <p>0 Sí</p>	<p>Evidencia:</p> <p>La enfermedad de Parkinson produce gran impacto en la calidad de vida del paciente y aumenta a casi el doble la mortalidad de los pacientes (García-Ramos <i>et al.</i>, 2016).</p> <p>Supone un coste económico muy importante, que puede llegar hasta más de 17.000 € anuales por paciente en España (año 2016). Con el envejecimiento de la población es esperable que se incremente (77).</p> <p>Información adicional:</p> <p>La enfermedad de Parkinson es costosa en España. La progresión y la gravedad de la enfermedad, así como las disfunciones motoras y cognitivas, son los principales impulsores del aumento de los costos. Las medidas terapéuticas destinadas a controlar la progresión y los síntomas podrían ayudar a contener el coste de la enfermedad (78).</p>

Formulación de la pregunta		
<p>Efectos esperados deseables:</p> <p>¿Qué importancia tienen los efectos deseables esperados?</p>	<p>0 No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 Trivial</p> <p>X Pequeña</p> <p>0 Moderada</p> <p>0 Grande</p>	<p>Evidencia:</p> <p>De media a baja (diseños descriptivos, sin comparación, tamaños pequeños de la muestra).</p> <p>Información adicional:</p> <p>No es posible establecer comparaciones, por ejemplo frente a estimulación cerebral profunda, que es el procedimiento quirúrgico frecuentemente utilizado y recomendado (75), debido a que los estudios incluidos tienen diseños sin comparadores.</p> <p>Tras la radiocirugía (talamotomía) estereotáctica con Gamma Knife (n = 33 pacientes; rango de dosis: 130-150 Gy) (74): 93,9% mejoraron el temblor; 70,0% refirieron reducción total o casi completa del temblor; 27,2% notaron disminución del temblor y resolución de la alteración de la escritura, el dibujo y la capacidad para beber líquidos; 3% mejoró la bradicinesia; 9% mejoraron la rigidez.</p> <p>En un 96,8% de los pacientes que respondieron el alivio del temblor se mantuvo completamente en el último seguimiento (mediana de seguimiento: 23 meses; rango: 9-144 meses) (74).</p> <p>Tras la radiocirugía (palidotomía) estereotáctica con Gamma Knife (n = 40 pacientes; rango de dosis: 130-150 Gy) (76) mejoraron de modo estadísticamente significativo las puntuaciones totales (18,4%) en la escala UPDRS; puntuaciones motoras (18,2%), temblor (72,4%), rigidez (51,2%), bradicinesia (23,4%) y medicación recibida por discinesia (70,0%). Los procedimientos bilaterales produjeron una mejora incremental adicional en los síntomas.</p> <p>La disminución de dosis de dopa después de la talamotomía estereotáctica con Gamma Knife por temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson (74) se identificó en 3 de 44 pacientes (9%).</p> <p>Mejoraron tanto la calidad de vida como las actividades de la vida cotidiana entre los pacientes que recibieron talamotomía estereotáctica con Gamma Knife debido a temblor farmacorresistente de diversas etiologías, incluyendo enfermedad de Parkinson (63).</p>
<p>Efectos esperados no deseables:</p> <p>¿Qué importancia tienen los efectos indeseables esperados?</p>	<p>0 No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 Grande</p> <p>0 Moderada</p> <p>X Pequeña</p> <p>0 Trivial</p>	<p>Evidencia:</p> <p>Baja (diseños descriptivos, sin comparación, tamaños pequeños de la muestra).</p> <p>Información adicional:</p> <p>Los eventos adversos asociados a la intervención fueron mayoritariamente hemianopsias (5%) y disfasias (6%) (Cahan <i>et al.</i>, 2018; Raju <i>et al.</i>, 2017; Young <i>et al.</i>, 2014).</p> <p>La tasa de complicaciones se estimó en un 5,0% calculado por paciente, y en un 3,9% calculado por lesión (Young <i>et al.</i>, 2014).</p> <p>Eventos adversos mayoritariamente leves o moderados que desaparecieron con el tratamiento médico habitual durante el seguimiento de la muestra estudiada.</p> <p>El tamaño de la lesión residual postintervención se menciona como determinantes del riesgo de eventos adversos (73, 76).</p>
<p>Certeza de la evidencia:</p> <p>¿Cuál es el grado de certidumbre global de la evidencia sobre la evidencia obtenida?</p>	<p>0 No hay estudios incluidos</p> <p>0 Muy bajo</p> <p>X Bajo</p> <p>0 Moderado</p> <p>0 Alto</p>	<p>Evidencia:</p> <p>De media a baja.</p> <p>Información adicional:</p> <p>La calidad de la evidencia es media para sustentar la radiocirugía estereotáctica (talamotomía, palidotomía, núcleo subtalámico) en la disminución del temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson (5 estudios observacionales con tamaños de la muestra pequeños, descriptivos de casos/cohortes, sin comparadores).</p> <p>La calidad de la evidencia es baja para sustentar la radiocirugía estereotáctica (talamotomía) en la disminución del consumo de levodopa (1 estudio observacional con tamaño de la muestra pequeño).</p> <p>La calidad de la evidencia es insuficiente para sustentar la radiocirugía estereotáctica en la mejora de la calidad de vida en pacientes con temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson (solo evidencia disponible de estudios con muestras de pacientes con temblor farmacorresistente de diversa etiología).</p>

Formulación de la pregunta

<p>Importancia de las variables consideradas:</p> <p>¿Existe incertidumbre en la valoración de los pacientes de los desenlaces de interés?</p>	<p>X Importante incertidumbre</p> <p>0 Posiblemente incertidumbre importante</p> <p>0 Es probable que no haya ninguna incertidumbre importante</p> <p>0 No existe incertidumbre</p>	<p>Evidencia:</p> <p>No se dispone de evidencia.</p> <p>Información adicional:</p> <p>Existe incertidumbre importante sobre el valor que las personas dan a los resultados principales, incluidos los efectos adversos, la carga de la radioterapia estereotáctica y los resultados posteriores al tratamiento quirúrgico derivado de la radiocirugía estereotáctica para el control del temblor asociado a la enfermedad de Parkinson. No se han identificado estudios ni se han incluido variables para establecer la perspectiva del paciente (ejemplo: preferencias, satisfacción).</p> <p>No se ha investigado la actitud de las personas ante los efectos no deseados (cuál es su aversión hacia el riesgo) ni ante los efectos deseados (hasta qué punto asumen riesgos).</p>
<p>Balance de efectos:</p> <p>¿El equilibrio entre los efectos deseados y no deseados está a favor de la intervención o la comparación?</p>	<p>x No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 Favorece la comparación</p> <p>0 Probablemente favorece la comparación</p> <p>0 No favorece la intervención ni la comparación</p> <p>0 Probablemente favorece la intervención</p> <p>0 Favorece la intervención</p>	<p>Evidencia:</p> <p>De media a baja (o insuficiente debido a estudios con tamaños de la muestra pequeños; resultados no extrapolables a grupos de población).</p>
<p>Uso de recursos:</p> <p>¿Qué magnitud de recursos (costes) son necesarios?</p>	<p>X No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 Grandes costes</p> <p>0 Costes moderados</p> <p>0 Costes insignificantes o pequeños ahorros</p> <p>0 Ahorros moderados</p> <p>0 Grandes ahorros</p>	<p>Evidencia:</p> <p>La evidencia disponible es insuficiente para establecer las diferencias en el uso de recursos con radiocirugía estereotáctica en el tratamiento del temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson.</p> <p>Información adicional:</p> <p>No es posible identificar el impacto sobre el uso de recursos entre diversas opciones quirúrgicas del temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson, pues no se han identificado estudios económicos.</p>
<p>Calidad de la evidencia de uso de recursos y relación coste-efectividad:</p> <p>¿Qué certeza hay sobre la evidencia de los costes?</p>	<p>X No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 Favorece la comparación</p> <p>0 Probablemente favorece la comparación</p> <p>0 No favorece la comparación ni la intervención</p> <p>0 Probablemente favorece la intervención</p> <p>0 Favorece la intervención</p>	<p>Evidencia:</p> <p>La evidencia disponible es insuficiente para establecer el coste-efectividad o el impacto presupuestario de la radiocirugía estereotáctica en el tratamiento del temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson, pues no se han identificado estudios económicos.</p>

Formulación de la pregunta		
<p>Equidad:</p> <p>¿Cuál es el impacto de la equidad en salud?</p>	<p><input type="radio"/> No sabe</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> Reducido</p> <p><input type="radio"/> Probablemente reducido</p> <p><input type="radio"/> Ningún impacto</p> <p><input checked="" type="radio"/> Probablemente un aumento</p> <p><input type="radio"/> Aumento</p>	<p>Evidencia:</p> <p>La evidencia disponible es insuficiente para establecer el impacto sobre la equidad en el Sistema Nacional de Salud y la sociedad.</p> <p>Información adicional:</p> <p>No obstante, en caso de que la radiocirugía estereotáctica sea financiada y se recomiende su indicación en el temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson, será una alternativa quirúrgica mínimamente invasiva a la que podrán optar los pacientes con este diagnóstico, que, por su morbilidad u otras razones, no sean candidatos a otro tipo de intervención quirúrgica como la estimulación cerebral profunda. De este modo, podría acelerarse el alivio de los síntomas con eventos adversos asumibles frente a otras alternativas más invasivas.</p>
<p>Aceptabilidad:</p> <p>¿La intervención es aceptada por los principales agentes implicados?</p>	<p><input checked="" type="radio"/> No se sabe</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente sí</p> <p><input type="radio"/> Sí</p>	<p>Evidencia:</p> <p>La evidencia disponible es insuficiente para establecer la aceptabilidad en el Sistema Nacional de Salud y la sociedad de la radiocirugía estereotáctica para el temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson.</p> <p>Información adicional:</p> <p>Los autores son coincidentes en que puede ser una alternativa válida, segura y efectiva en pacientes con formas avanzadas de la enfermedad, no tributarios de otras alternativas quirúrgicas, adecuadamente seleccionadas. En este contexto, tendría aceptabilidad (73, 74, 76).</p>
<p>Aplicabilidad:</p> <p>¿Es factible la implementación de la intervención?</p>	<p><input checked="" type="radio"/> No se sabe</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente sí</p> <p><input type="radio"/> Sí</p>	<p>Evidencia:</p> <p>La evidencia disponible es insuficiente para establecer la aplicabilidad en el Sistema Nacional de Salud y la sociedad de la radiocirugía estereotáctica para el temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson.</p>
<p>Otros criterios considerados:</p> <p>Influencia de aspectos relevantes relacionados con la tecnología (éticos, relacionados con la autonomía)</p>	<p><input checked="" type="radio"/> No se sabe</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> Trivial</p> <p><input type="radio"/> Pequeña</p> <p><input type="radio"/> Moderada</p> <p><input type="radio"/> Grande</p>	<p>Evidencia:</p> <p>No se ha evaluado esta dimensión.</p> <p>Información adicional:</p> <p>La indicación de radiocirugía estereotáctica frente a otras técnicas quirúrgicas convencionales para el temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson dependerá de la comorbilidad del paciente que pueda contraindicar otras alternativas terapéuticas (73, 74, 76).</p>
Conclusiones		
<p>Recomendación:</p> <p>Recomendación detallada sobre la aplicación de la técnica</p>	<p><input type="radio"/> Plena inclusión</p> <p><input type="radio"/> Plena exclusión</p> <p><input checked="" type="radio"/> Inclusión vinculada a estudio de monitorización de técnicas, tecnologías y procedimientos</p> <p><input type="radio"/> Posponer decisión</p> <p><input type="radio"/> No inclusión</p> <p><input type="radio"/> Evaluación adicional sobre el impacto de la decisión</p>	

Formulación de la pregunta	
<p>Justificación:</p> <p>Justificación detallada de la recomendación</p>	<p>Existe incertidumbre sobre los efectos de la intervención. La calidad de la evidencia es media o baja en relación con los efectos deseados y no deseados (tamaños de la muestra muy pequeños sin grupo comparador que dificultan la extrapolación de hallazgos, así como la valoración del beneficio en salud a obtener frente a otras alternativas).</p> <p>La investigación futura ofrece la posibilidad de reducir la incertidumbre existente a un coste razonable (población muy concreta de pacientes).</p> <p>Es posible que el beneficio potencial de reducir la incertidumbre supere los riesgos y costes potenciales de utilizar o no utilizar la radiocirugía estereotáctica en pacientes con temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson, sobre la base de la evidencia actual disponible.</p>
<p>Implementación:</p> <p>Consideraciones sobre la aplicación de la recomendación</p>	<p>Actualmente, la cirugía del temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson requiere un equipo multidisciplinario de especialistas con una formación específica en la materia, su colaboración en una misma unidad y los medios tecnológicos necesarios que deben garantizarse en el centro sanitario en el que se proponga la implementación de radiocirugía estereotáctica.</p> <p>Es recomendable la elaboración y adopción de protocolos de selección, derivación y evaluación de los pacientes con temblor esencial (y por otras patologías) farmacorresistente que podrían beneficiarse de radiocirugía estereotáctica.</p>
<p>Seguimiento y evaluación:</p> <p>Pertinencia sobre el seguimiento y/o la evaluación de la decisión</p>	<p>Hay incertidumbre sobre la duración de la respuesta, los posibles eventos adversos de la intervención, la recaída del temblor o la probabilidad de éxito de subsecuentes intervenciones, sean quirúrgicas, farmacológicas o no farmacológicas, o una combinación de ellas. Estos aspectos deberían investigarse y monitorizarse.</p> <p>Los pacientes deben seguir un proceso de toma de decisiones debidamente informado (intervención quirúrgica vs. no intervención; intervención quirúrgica mínimamente invasiva vs. intervención quirúrgica invasiva).</p> <p>Debe reforzarse la notificación espontánea (proceso de vigilancia activa) de eventos adversos, así como de recaídas del temblor, en el ámbito local y nacional.</p> <p>Debe documentarse el tiempo a la respuesta, y su duración, postintervención.</p>
<p>Prioridades de investigación</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Efectividad y seguridad de la radiocirugía estereotáctica frente a otros procedimientos quirúrgicos estándares, por subgrupos de pacientes con temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson, asociada o no a intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en diferentes horizontes temporales (p. ej., corto y largo plazo). • Estudios de dosis para establecer y confirmar los rangos de dosis más adecuados (beneficio/riesgo). • Estudios de efectividad y seguridad en muestras representativas de pacientes con temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson frente a otras opciones quirúrgicas (estimulación cerebral profunda). • Perspectiva de los pacientes: preferencias, satisfacción por la radiocirugía estereotáctica frente a otro procedimiento quirúrgico. • Coste-efectividad de la radiocirugía estereotáctica frente a otros procedimientos quirúrgicos estándares con un horizonte temporal de toda la vida del paciente con temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson, desde la perspectiva social y del Sistema Nacional de Salud. • La creación de un registro facilitaría la recopilación de datos clínicos, epidemiológicos y de usos de recursos en este colectivo de pacientes tributarios de radiocirugía estereotáctica. • Es necesaria la adopción de criterios y protocolos consensuados de indicación de radiocirugía estereotáctica en pacientes con temblor farmacorresistente por enfermedad de Parkinson.

FTM: Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale; KPS: Karnofsky Performance Status; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

7. Resultados: neuralgias farmacorresistentes

7.1 Descripción de la evidencia científica disponible

7.1.1 Identificación de los estudios incluidos

Se revisaron 74 artículos; se excluyeron 20 publicaciones por las razones que se describen en el anexo 30, y se incluyeron un total de 54 artículos: **3 metaanálisis** (79-81), **1 estudio clínico aleatorizado** (82) y **49 estudios observacionales** (83-131).

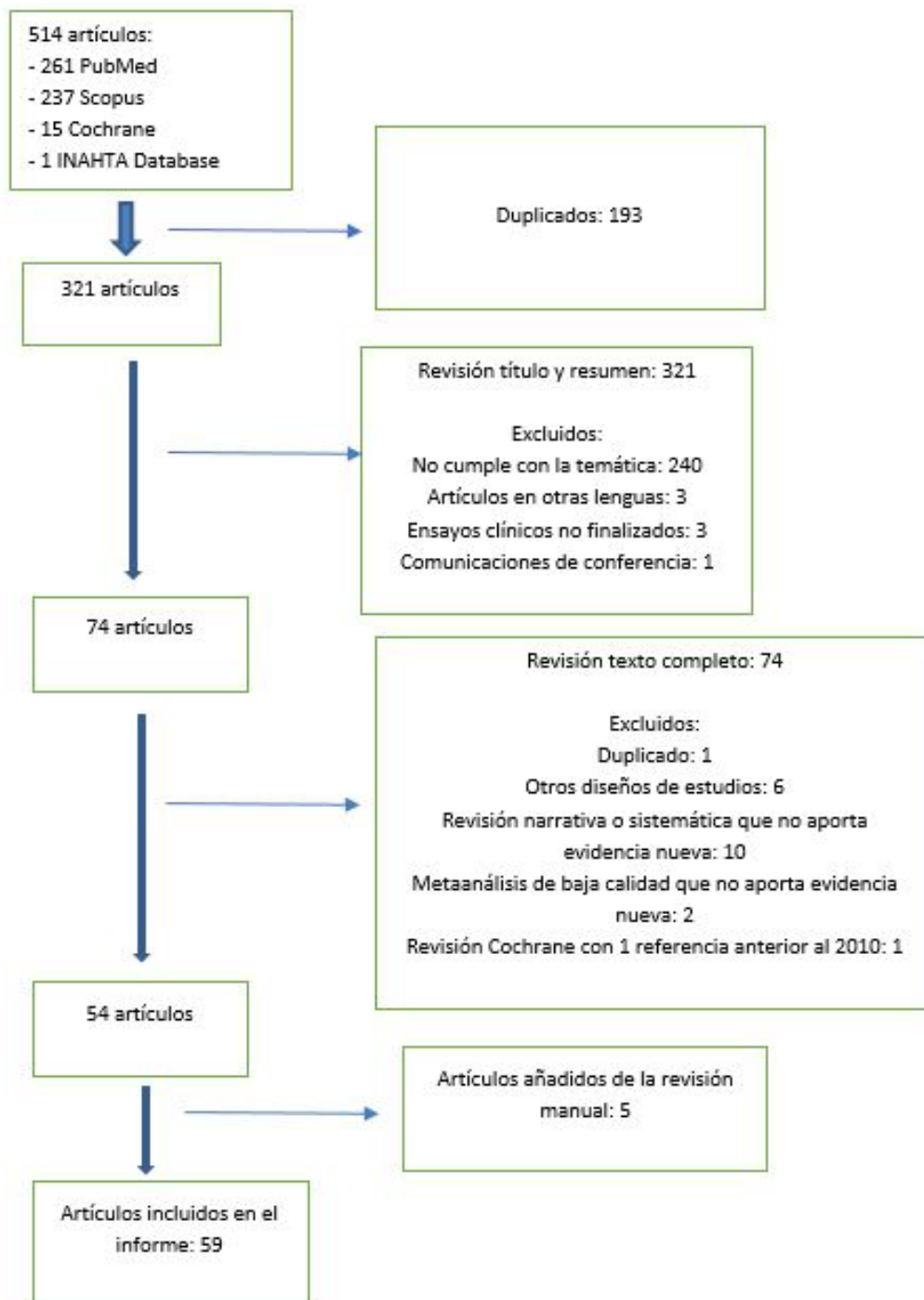
La revisión manual de la bibliografía citada en los artículos incluidos identificó **5** publicaciones adicionales relevantes (132-136); se trata de **5 estudios observacionales que se incluyen en el informe**. Así en el informe se incluye un total de **59 publicaciones referidas a neuralgia del glosofaríngeo (8 publicaciones) y a neuralgia del trigémino (51 publicaciones), detallado en el diagrama Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)** de selección de artículos (figura 4) y que se describen en los subapartados correspondientes.

Si bien las revisiones sistemáticas y los metaanálisis sintetizan la evidencia científica más robusta sobre la eficacia y la seguridad de una tecnología o intervención sanitaria, no están exentos de sesgo de publicación. Por esta razón, y para hacer una valoración más minuciosa de la evidencia disponible, se incluyen tanto los resultados de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis como los resultados de los estudios individuales contenidos en ellas y que cumplen con los criterios de selección establecidos para la elaboración de este informe. Así, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis ofrecen una idea del conjunto de la evidencia disponible, mientras que la descripción de los estudios clínicos individuales aporta evidencia adicional sobre variables relevantes para este informe y eventualmente no descritas en las revisiones sistemáticas y los metaanálisis.

Por tanto, en el informe se describen estudios clínicos contenidos en las revisiones sistemáticas y en los metaanálisis (detallados en los subapartados correspondientes), así como estudios clínicos identificados adicionalmente, no pertenecientes a revisiones previas.

Sobre los estudios en marcha y las evaluaciones económicas identificadas, ver los apartados 7.3 y 7.4, respectivamente.

Figura 4. PRISMA: diagrama de selección de artículos en la neuralgia del glossofaríngeo y del trigémino



7.1.2 Descripción de las publicaciones incluidas

Neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente

Se describen 8 publicaciones en total: 1 metaanálisis (80) y 7 estudios clínicos observacionales (86, 98, 105, 109, 114, 115, 136).

En todos ellos la variable principal de resultado fue la intensidad de dolor después de la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife.

La escala utilizada para evaluar la intensidad del dolor después de la intervención fue la escala del dolor del Instituto Neurológico Barrow (BNI) y la escala analógica del dolor (VAS) (80, 86, 98, 115), mientras que en 4 estudios se emplearon escalas no estructuradas para medir la intensidad del dolor como entrevistas a los pacientes (105, 109, 114, 136).

Como variables secundarias de resultado, se evaluó el consumo de fármacos para diferentes síntomas en 6 estudios observacionales (86, 105, 109, 114, 115, 136). En todos los estudios se incluyeron las alteraciones de la sensibilidad facial y alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado como variables de seguridad.

En general, los estudios clínicos incluidos constituyen un conjunto de publicaciones con diseños observacionales sin comparadores; con tamaño de las muestras que varía entre 3 (136) y 22 (98) pacientes, según la publicación considerada, y con duración del seguimiento de los pacientes muy heterogénea.

Neuralgia del trigémino farmacorresistente

Se describen 51 publicaciones en total: 2 metaanálisis (79, 81) y 49 estudios clínicos: 1 ensayo clínico (82) y 48 estudios observacionales (83-85, 87-97, 99-104, 106-108, 110-113, 116-135).

De ellos:

- 2 metaanálisis (79, 81), 1 estudio clínico aleatorizado (82) y 9 estudios observacionales (91, 97, 106, 129, 130, 132-135) con grupo de comparación en relación con el uso de la SRS con Gamma Knife frente a la descompresión microvascular (MVD) en neuralgia del trigémino farmacorresistente. En un estudio se utilizó Gamma Knife y acelerador lineal (LINAC) (106)
- 11 estudios observacionales (90, 92, 94, 100, 102, 113, 116, 120, 121, 123, 137) son estudios sin grupo de comparación en relación con el uso de la SRS con acelerador lineal (LINAC) en neuralgia del trigémino farmacorresistente.
- 28 estudios observacionales (55, 83-85, 87-89, 93, 95, 96, 99, 101, 103, 104, 107, 110-112, 117-119, 122, 124-128, 131) son estudios sin grupo de comparación en relación con el uso de la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife en neuralgia del trigémino farmacorresistente.

La variable principal de resultado medida en todos los estudios fue la intensidad del dolor postintervención, menos en 2 estudios en que se evaluó como variable principal la aparición de efectos adversos tras la intervención (93, 128).

Como variables secundarias de resultado, se evaluó el consumo de fármacos para el alivio del dolor en 3 de los estudios incluidos (84, 97, 110). La satisfacción del paciente con el tratamiento fue evaluada en 3 estudios observacionales (92, 96, 133); la calidad de vida se consideró en 3 estudios observacionales (96, 101, 110), y en un estudio observacional se evaluó la funcionalidad o la discapacidad (96).

Las alteraciones de la sensibilidad facial se han estudiado como variable de eficacia en 3 estudios (89, 99, 108). En los demás estudios esta variable y las alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado se incluyeron como variables de seguridad.

7.1.2.1. Descripción de los metaanálisis incluidos

Neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente: la SRS con Gamma Knife frente a la MVD y la SN

En el metaanálisis se comparó la radiocirugía SRS con Gamma Knife frente a la MVD y la sección del nervio (SN) (80) con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de cada intervención en pacientes con neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente. Se incluyeron 23 estudios clínicos observacionales con un total de 792 pacientes: 6 estudios de SRS con Gamma Knife, 11 estudios de MVD y 6 estudios de sección del nervio. Los 6 estudios observacionales que evalúan la radiocirugía SRS con Gamma Knife están incluidos de manera independiente en el informe (86, 98, 105, 109, 115, 136).

Neuralgia del trigémino: la SRS vs. la MVD

En el metaanálisis publicado por Lu *et al.* (2018) (79) se comparó la SRS con la MVD con el objetivo de sintetizar y comparar los resultados clínicos de cada una de las intervenciones en pacientes con neuralgia del trigémino farmacorresistente. Se analizaron 13 estudios observacionales con un total de 1.353 pacientes con neuralgia del trigémino farmacorresistente (683 pacientes correspondientes a la SRS y 670 correspondientes a la MVD). De los 13 estudios incluidos en el metaanálisis, 7 estudios fueron excluidos por las razones que se describen en el anexo 31, y 6 estudios han sido incluidos en el informe como estudios independientes: 2 estudios observacionales retrospectivos (91, 129) y 4 estudios observacionales prospectivos (132-135).

El metaanálisis publicado por Sharma en el año 2018 (81) comparó la SRS con Gamma Knife con la MVD con el objetivo de sintetizar y comparar los resultados clínicos de cada intervención en pacientes con neuralgia del trigémino farmacorresistente. Se analizaron 5 estudios clínicos observacionales prospectivos que comparaban en un total de 720 pacientes. De los 5 estudios incluidos en el metaanálisis, 3 estudios fueron excluidos por las razones que se describen en el anexo 32, y 2 estudios han sido incluidos en el informe como estudios independientes: 1 estudio observacional retrospectivo (129) y 1 estudio observacional prospectivo (134).

7.1.2.2. Descripción de los estudios clínicos incluidos

Neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente: estudios observacionales (SRS sin grupo de control)

Se incluyeron 7 estudios clínicos observacionales (86, 98, 105, 109, 115, 136), cuyas características se describen en la tabla 24.

Un estudio corresponde a un estudio observacional retrospectivo (98), y los 6 estudios restantes revisados fueron estudios observacionales prospectivos (86, 105, 109, 115, 136). Todos ellos sin grupo de comparación, se llevaron a cabo con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad en pacientes mayores de edad en quienes se realizó la SRS con Gamma Knife debido a la neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente.

En todos los estudios se midió la intensidad del dolor (eficacia), y los eventos adversos derivados de la intervención (seguridad) (86, 98, 105, 109, 115, 136).

Neuralgia del trigémino: ensayo clínico (SRS vs. MVD)

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado con el objetivo de comparar la SRS con Gamma Knife con la MVD (82) en pacientes con neuralgia del trigémino farmacorresistente.

Las variables de resultado medidas fueron la intensidad del dolor (eficacia) y las complicaciones derivadas de la intervención como la alteración de la sensibilidad facial (seguridad). Se utilizó la herramienta de medida BNI para determinar la intensidad del dolor (tabla 24).

Neuralgia del trigémino farmacorresistente: estudios observacionales (SRS vs. MVD)

Se incluyeron 9 estudios clínicos observacionales retrospectivos (91, 97, 129, 130, 132-135), cuyas características se describen en la tabla 24.

Los estudios compararon la SRS con Gamma Knife con la MVD con el objetivo de evaluar la eficacia clínica en el tratamiento de la neuralgia del trigémino farmacorresistente.

En todos los estudios se midió la intensidad del dolor (eficacia), y los eventos adversos derivados de la intervención (seguridad). Adicionalmente, en un estudio se informó sobre el consumo de fármacos para aliviar el dolor (97), y en un estudio se describió la satisfacción por parte del paciente (133).

Neuralgia del trigémino farmacorresistente: estudios observacionales (SRS LINAC sin grupo de comparación)

Se incluyeron 11 estudios clínicos observacionales diseñados para evaluar la eficacia y la seguridad de la SRS con acelerador lineal (LINAC) en la neuralgia del trigémino farmacorresistente (90, 92, 94, 99, 100, 102, 113, 116, 120, 121, 123), cuyas características se describen en la tabla 24.

Se tienen en cuenta 8 estudios observacionales retrospectivos (92, 94, 99, 100, 102, 113, 116, 120) y 3 estudios observacionales prospectivos (90, 121, 123), todos ellos sin grupo de comparación.

La variable principal de resultado medida en 10 estudios fue la disminución de la intensidad del dolor (eficacia) (90, 92, 94, 102, 113, 116, 120, 121, 123, 137). En los 11 estudios incluidos se describieron los eventos adversos derivados de la intervención (seguridad) (90, 92, 94, 99, 100, 102, 113, 116, 120, 121, 123).

Las 28 publicaciones restantes corresponden a estudios clínicos observacionales diseñados para evaluar la eficacia y la seguridad de la SRS con Gamma Knife en la neuralgia del trigémino farmacorresistente (83-85, 87-89, 93, 95, 96, 99, 101, 103, 104, 107, 108, 111, 112, 117-119, 122, 124-128, 131). De todos ellos, 17 son estudios

observacionales retrospectivos (83, 93, 95, 96, 99, 103, 104, 107, 108, 111, 112, 119, 124, 125, 127, 128, 131) y 11 estudios prospectivos (84, 85, 87-89, 101, 110, 117, 118, 122, 126). Ninguno de ellos tiene grupo comparador.

En todos los estudios se midió la intensidad del dolor, a excepción de 2 estudios que únicamente reportaron los efectos adversos de la radiación (93, 128).

7.1.3 Descripción de la calidad metodológica de las publicaciones incluidas

Neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente: SRS sin grupo comparador

El metaanálisis (80) recibió una puntuación 10/11 en AMSTAR por las razones que se muestran en el anexo 33.

Las 7 publicaciones correspondientes a estudios clínicos observacionales tuvieron una calidad metodológica entre media y baja debido principalmente a tamaños de la muestra pequeños y a la ausencia de comparadores (anexos 35 y 36). Además, en ninguno de los estudios se detallaron las limitaciones del diseño; en 2 estudios, no se especificó la duración del seguimiento (98), o éste fue inferior a 6 meses (114), que es el tiempo que los autores consideraron necesario para valorar adecuadamente el cambio en las variables de resultado que se corresponderían con los objetivos de investigación planteados (80).

Neuralgia del trigémino farmacorresistente: SRS vs. MVD

Los metaanálisis (79) y (81) recibieron una puntuación de 11/11 y 10/11 en AMSTAR, respectivamente, por las razones que se muestran en el anexo 33.

El ensayo clínico aleatorizado revisado (82) tuvo un riesgo de sesgo medio de acuerdo con la escala de calidad metodológica de ensayos clínicos aleatorizados de la Colaboración Cochrane (25) debido a que no se indicó la existencia de ningún cegamiento de los participantes ni del personal sanitario y tampoco se indicó el tipo de cegamiento de los resultados (anexo 34).

Las 9 publicaciones correspondientes a estudios clínicos observacionales tuvieron una calidad metodológica media debido principalmente a los criterios de inclusión utilizados (anexos 35 y 36). Además, en 2 estudios (107, 130), no se indicó la pérdida de pacientes durante el periodo de seguimiento.

Neuralgia del trigémino farmacorresistente: SRS sin grupo comparador

Las 11 publicaciones relativas al uso de la SRS con acelerador lineal (LINAC) tuvieron una calidad metodológica media/baja debido principalmente a la ausencia de un grupo comparador (anexos 35 y 36). Además, en 4 estudios no se detallaron las limitaciones del diseño (90, 100, 102); en 3 estudios no se especificó la duración del seguimiento (Debono *et al.*, 2019; Dos Santos *et al.*, 2011; Karam, Tai, Snider *et al.*, 2014), o éste fue inferior a 6 meses, que es el tiempo que los autores consideraron necesario para valorar adecuadamente el cambio en las variables de resultado que se corresponderían con los objetivos de investigación planteados (102, 113, 116).

Las 28 publicaciones restantes corresponden a estudios clínicos observacionales sobre el uso de la SRS con Gamma Knife en neuralgia del trigémino farmacorresistente con una calidad de la evidencia media/baja debido principalmente a los criterios de inclusión y a la ausencia de comparadores (anexos 35 y 36). Además, en 17 estudios no se detallaron las limitaciones del diseño (84, 87, 89, 93, 95, 99, 107, 110, 111, 117-119, 122, 126-128, 131); en 13 estudios no se especificó la duración del seguimiento (95, 101, 103, 107, 110-112, 118, 119, 122, 124-126, 131), o éste fue inferior a 6 meses, que es el tiempo que los autores consideraron necesario para valorar adecuadamente el cambio en las variables de resultado que se corresponderían con los objetivos de investigación planteados (84, 101, 125, 127).

Tabla 24. PICOD: descripción de la población, intervención, grupo de comparación, variables de resultados (outcomes) y diseño de los estudios incluidos y relativos a la radiocirugía estereotáctica en neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente

Descripción	Lu, 2018 (80)	Borius et al., 2017 (86)	Kano et al., 2016 (98)	Leveque et al., 2011 (105)	Martínez-Álvarez et al., 2014 (109)	Pollock et al., 2011 (114)	Pommier et al., 2018 (115)	Xiong et al., 2015 (136)
Población, n (edad media, país)	Neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente 67 pacientes ≥18 años Múltiple*	Neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente 21 pacientes ≥18 años Francia	Neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente 22 pacientes ≥18 años Múltiple*	Neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente 7 pacientes ≥18 años Francia	Neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente 5 pacientes ≥18 años España	Neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente 5 pacientes ≥18 años EEUU	Neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente 9 pacientes ≥18 años Francia	Neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente 3 pacientes ≥18 años China
Intervención	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife
Comparación	MVD y sección del nervio (SN)	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación
Variables de resultados (outcomes)	Intensidad del dolor Complicaciones derivadas de la intervención	Intensidad del dolor (BNI) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial y alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado Consumo de fármacos para los diferentes síntomas	Intensidad del dolor (BNI) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial y alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado	Intensidad del dolor (BNI adaptado) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial y alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado Consumo de fármacos para los diferentes síntomas	Intensidad del dolor (escala analógica visual) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial y alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado Consumo de fármacos para los diferentes síntomas	Intensidad del dolor (entrevista) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado Consumo de fármacos para los diferentes síntomas	Intensidad del dolor (BNI) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial y alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado Consumo de fármacos para los diferentes síntomas	Intensidad del dolor (entrevista) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial y alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado Consumo de fármacos para los diferentes síntomas
Diseño del estudio	Metaanálisis	Observacional, prospectivo	Observacional, retrospectivo	Observacional, prospectivo	Observacional, prospectivo	Observacional, prospectivo	Observacional, prospectivo	Observacional, prospectivo

EEUU: Estados Unidos.

BNI: escala de dolor del Instituto Neurológico Barrow:

I - Alivio del dolor

II - Dolor ocasional, que no requiere medicación

IIIa - Alivio del dolor con medicación

IIIb - Dolor persistente controlado con medicación

IV - Algo de dolor, pero sin control con medicación

V - Dolor intenso, sin alivio

* Se trata de estudios llevados a cabo en diversos países, razón por la cual se indica como de realización en “múltiples” localizaciones.

Tabla 25. PICOD: descripción de la población, intervención, grupo de comparación, variables de resultados (outcomes) y diseño de los estudios incluidos y relativos a la radiocirugía estereotáctica en neuralgia del trigémino farmacorresistente frente a la MVD

Descripción	Lu <i>et al.</i> , 2018 (79)	Sharma <i>et al.</i> , 2018 (81)	Zeng <i>et al.</i> , 2018 (82)	Dai <i>et al.</i> , 2016 (91)	De Souza <i>et al.</i> , 2015 (132)	Inoue <i>et al.</i> , 2017 (97)	Li <i>et al.</i> , 2020 (106)
Población, n (edad, país)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 1.353 pacientes ≥18 años Múltiple*	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 720 pacientes ≥18 años Múltiple*	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 441 pacientes ≥18 años China	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 220 pacientes ≥18 años China	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 25 pacientes ≥18 años Canadá	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 231 pacientes ≥18 años Austria	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 214 pacientes ≥18 años EEUU
Intervención	Radiocirugía estereotáctica	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife y por acelerador lineal (LINAC)
Comparación	Descompresión microvascular Sección del nervio	Descompresión microvascular	Descompresión microvascular	Descompresión microvascular	Descompresión microvascular	Descompresión microvascular	Descompresión microvascular

Descripción	Lu <i>et al.</i> , 2018 (79)	Sharma <i>et al.</i> , 2018 (81)	Zeng <i>et al.</i> , 2018 (82)	Dai <i>et al.</i> , 2016 (91)	De Souza <i>et al.</i> , 2015 (132)	Inoue <i>et al.</i> , 2017 (97)	Li <i>et al.</i> , 2020 (106)
Variables de resultados (<i>outcomes</i>)	Intensidad del dolor Complicaciones derivadas del uso del dispositivo	Intensidad del dolor Complicaciones derivadas del uso del dispositivo	Intensidad del dolor (BNI) Complicaciones derivadas del uso del dispositivo: alteraciones de la sensibilidad facial	Intensidad del dolor (BNI y VAS) Complicaciones derivadas del uso del dispositivo: alteraciones de la sensibilidad facial y alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado	Intensidad del dolor	Intensidad del dolor (BNI y VAS) Complicaciones derivadas del uso del dispositivo: alteraciones de la sensibilidad facial (<i>BNI numbness score</i>) y alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado Consumo de fármacos para los diferentes síntomas	Intensidad del dolor (BNI) Complicaciones derivadas del uso del dispositivo: alteraciones de la sensibilidad facial
Diseño del estudio	Metaanálisis	Metaanálisis	Experimental, aleatorizado	Observacional, retrospectivo, comparativo	Observacional, prospectivo, comparativo	Observacional, retrospectivo, comparativo	Observacional, retrospectivo, comparativo

BNI: escala de dolor del Instituto Neurológico Barrow; EEUU: Estados Unidos; VAS: escala análoga visual.

* Se trata de metaanálisis de estudios llevados a cabo en diversos países razón, por la cual se indica como de realización en “múltiples” localizaciones.

Tabla 25. (continuación). PICOD: descripción de la población, intervención, grupo de comparación, variables de resultados (outcomes) y diseño de los estudios incluidos y relativos a la radiocirugía estereotáctica en neuralgia del trigémino farmacorresistente frente a la MVD

Descripción	Nanda <i>et al.</i> , 2015 (133)	Pollock <i>et al.</i> , 2010 ^a (134)	Pollock <i>et al.</i> , 2010b (135)	Wang <i>et al.</i> , 2017 (129)	Yu <i>et al.</i> , 2018 (130)
Población, n (edad, país)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 69 pacientes ≥18 años EEUU	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 140 pacientes ≥18 años EEUU	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 62 pacientes ≥18 años EEUU	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 332 pacientes ≥18 años EEUU	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 137 pacientes ≥18 años China
Intervención	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife
Comparación	Descompresión microvascular	Descompresión microvascular	Descompresión microvascular Técnicas percutáneas	Descompresión microvascular	Descompresión microvascular
Variables de resultados (<i>outcomes</i>)	Intensidad del dolor (BNI) Satisfacción por parte del paciente	Intensidad del dolor Complicaciones derivadas del uso del dispositivo: alteraciones de la sensibilidad facial Efectos adversos de la radiación	Intensidad del dolor Complicaciones derivadas del uso del dispositivo: alteraciones de la sensibilidad facial Efectos adversos de la radiación	Intensidad del dolor (BNI) Complicaciones derivadas del uso del dispositivo: alteraciones de la sensibilidad facial	Intensidad del dolor (VAS)
Diseño del estudio	Observacional, prospectivo, comparativo	Observacional, prospectivo, comparativo	Observacional, prospectivo, comparativo	Observacional, retrospectivo, comparativo	Observacional, retrospectivo, comparativo

BNI: escala de dolor del Instituto Neurológico Barrow; EEUU: Estados Unidos.

Tabla 26. PICOD: descripción de la población, intervención, grupo de comparación, variables de resultados (outcomes) y diseño de los estudios incluidos y relativos a radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC) en neuralgia del trigémino farmacorresistente

Descripción	Cordero <i>et al.</i> , 2017 (90)	Debono <i>et al.</i> , 2019 (92)	Dos Santos <i>et al.</i> , 2011 (94)	Karam <i>et al.</i> , 2014 (137)	Kemp <i>et al.</i> , 2016 (100)	Lazzara <i>et al.</i> , 2012 (102)	Pokhrel <i>et al.</i> , 2016 (113)	Rashid <i>et al.</i> , 2018 (116)	Romanelli <i>et al.</i> , 2019 (120)	Serrano-Rubio <i>et al.</i> , 2014 (121)	Singh, 2016 (123)
Población, n (edad, país)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 71 pacientes ≥18 años España	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 301 pacientes ≥18 años Francia	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 52 pacientes ≥18 años España	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 25 pacientes ≥18 años EEUU	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 1 paciente ≥18 años Australia	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 17 pacientes ≥18 años EEUU	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 27 pacientes ≥18 años EEUU	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 55 pacientes ≥18 años Alemania	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 387 pacientes ≥18 años Italia	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 30 pacientes ≥18 años Méjico	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 163 pacientes ≥18 años EEUU
Intervención	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)
Comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación

Descripción	Cordero <i>et al.</i> , 2017 (90)	Debono <i>et al.</i> , 2019 (92)	Dos Santos <i>et al.</i> , 2011 (94)	Karam <i>et al.</i> , 2014 (137)	Kemp <i>et al.</i> , 2016 (100)	Lazzara <i>et al.</i> , 2012 (102)	Pokhrel <i>et al.</i> , 2016 (113)	Rashid <i>et al.</i> , 2018 (116)	Romanelli <i>et al.</i> , 2019 (120)	Serrano-Rubio <i>et al.</i> , 2014 (121)	Singh, 2016 (123)
VARIABLES DE RESULTADOS (<i>outcomes</i>)	Intensidad del dolor (BNI) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial	Intensidad del dolor (BIN) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial (<i>BNI hypesthesia scale</i>) Satisfacción por parte del paciente	Intensidad del dolor (Regis) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial y alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado Efectos adversos de la radiación	Intensidad del dolor (BNI) Alteraciones de la sensibilidad facial (eficacia) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial (<i>BNI numbness scale</i>)	Efectos adversos de la radiación	Intensidad del dolor Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial y alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado Efectos adversos de la radiación	Intensidad del dolor (BNI) Efectos adversos de la radiación	Intensidad del dolor (BNI) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial (<i>BNI numbness scale</i>) Efectos adversos de la radiación	Intensidad del dolor (BNI y VAS) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial (<i>BNI numbness scale</i>) y alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado	Intensidad del dolor (BNI) Efectos adversos de la radiación	Intensidad del dolor (VAS) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial
Diseño del estudio	Observacional, prospectivo	Observacional, retrospectivo	Observacional, retrospectivo	Observacional, retrospectivo	Observacional, retrospectivo	Observacional, retrospectivo	Observacional, retrospectivo	Observacional, retrospectivo	Observacional, retrospectivo	Observacional, prospectivo	Observacional, prospectivo

BNI: escala de dolor del Instituto Neurológico Barrow; EEUU: Estados Unidos; VAS: escala análoga visual.

Tabla 27. PICOD: descripción de la población, intervención, grupo de comparación, variables de resultados (outcomes) y diseño de los estudios incluidos y relativos a radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife en neuralgia del trigémino farmacorresistente

Descripción	Akdag <i>et al.</i> , 2019 (83)	Altinok <i>et al.</i> , 2018 (84)	Baschnagel <i>et al.</i> , 2014 (85)	Brisman <i>et al.</i> , 2013 (87)	Cohen <i>et al.</i> , 2017 (88)	Constanzo <i>et al.</i> , 2019 (89)	Dominguez <i>et al.</i> , 2019 (93)	Elaimy <i>et al.</i> , 2013 (95)	Gagliardi <i>et al.</i> , 2018 (96)
Población, n (edad, país)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 24 pacientes ≥18 años Turquía	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 12 pacientes ≥18 años Turquía	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 149 pacientes ≥18 años EEUU	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 40 pacientes ≥18 años EEUU	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 127 pacientes ≥18 años EEUU	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 19 pacientes ≥18 años Brasil	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 1 paciente ≥18 años EEUU	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 108 pacientes ≥18 años EEUU	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 166 pacientes ≥18 años Italia
Intervención	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife
Comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación

Descripción	Akdag <i>et al.</i> , 2019 (83)	Altinok <i>et al.</i> , 2018 (84)	Baschnagel <i>et al.</i> , 2014 (85)	Brisman <i>et al.</i> , 2013 (87)	Cohen <i>et al.</i> , 2017 (88)	Constanzo <i>et al.</i> , 2019 (89)	Dominguez <i>et al.</i> , 2019 (93)	Elaimy <i>et al.</i> , 2013 (95)	Gagliardi <i>et al.</i> , 2018 (96)
Variables de resultados (<i>outcomes</i>)	Intensidad del dolor (VAS) Complicaciones derivadas de la intervención	Intensidad del dolor (BNI) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial Consumo de fármacos para los diferentes síntomas	Intensidad del dolor (BNI) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial y alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado	Intensidad del dolor (BNI) (<i>McGill Pain Questionnaire</i>)	Intensidad del dolor (BNI) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial	Intensidad del dolor (BNI) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial	Efectos adversos de la radiación	Intensidad del dolor (BNI) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad del dolor	Intensidad del dolor (BNI) Medidas de funcionalidad o discapacidad (<i>Karnofsky Performance Status and Activities of Daily Living</i>) Calidad de vida de los pacientes (SF-36) Satisfacción por parte del paciente (<i>EGRP score</i>) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial (<i>BNI numbness scale</i>)
Diseño del estudio	Observacional, retrospectivo	Observacional, prospectivo	Observacional, prospectivo	Observacional, prospectivo	Observacional, prospectivo	Observacional, prospectivo	Observacional, retrospectivo	Observacional, retrospectivo	Observacional, retrospectivo

BNI: escala de dolor del Instituto Neurológico Barrow; EEUU: Estados Unidos; VAS: escala análoga visual. SF-36: Cuestionario de salud SF-36.

Tabla 27. (continuación). PICOD: descripción de la población, intervención, grupo de comparación, variables de resultados (outcomes) y diseño de los estudios incluidos y relativos a radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife en neuralgia del trigémino farmacorresistente

Descripción	Karam <i>et al.</i> , 2013 (99)	Kotecha <i>et al.</i> , 2017 (101)	Lee <i>et al.</i> , 2012 (104)	Lee <i>et al.</i> , 2018 (103)	Li <i>et al.</i> , 2012 (107)	Martínez-Moreno <i>et al.</i> , 2016 (108)	Pan <i>et al.</i> , 2010 (110)	Park <i>et al.</i> , 2011 (112)	Park <i>et al.</i> , 2020 (111)
Población, n (edad media, DE, país)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 36 pacientes ≥18 años EEUU	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 50 pacientes ≥18 años EEUU	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 22 pacientes ≥18 años Corea	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 108 pacientes ≥18 años Taiwán	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 114 pacientes ≥18 años China	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 117 pacientes ≥18 años España	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 52 pacientes ≥18 años Taiwán	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 17 pacientes ≥18 años Corea	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 142 pacientes ≥18 años Corea
Intervención	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife
Comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación
VARIABLES DE RESULTADOS (outcomes)	Intensidad del dolor (BNI) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad del dolor (<i>BNI numbness scale</i>)	Intensidad del dolor (BNI) Calidad de vida de los pacientes (EQ-5D y PHQ-9) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial (<i>BNI numbness scale</i>)	Intensidad del dolor (BNI) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial	Intensidad del dolor (BNI) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial (<i>BNI numbness scale</i>) y alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado	Intensidad del dolor (BNI) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad del dolor y alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado	Intensidad del dolor (<i>Burchiel classification</i>) Alteraciones de la sensibilidad del dolor (<i>BNI numbness scale</i>) (eficiencia) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial	Intensidad del dolor (<i>BNI y VAS score</i>) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial Calidad de vida (SF-36) Consumo de medicamentos para los diferentes síntomas	Intensidad del dolor (BNI) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial (<i>BNI facial numbness score</i>)	Intensidad del dolor (BNI) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial
Diseño del estudio	Observacional, retrospectivo	Observacional, prospectivo	Observacional, retrospectivo	Observacional, retrospectivo	Observacional, retrospectivo	Observacional, retrospectivo	Observacional, prospectivo	Observacional, retrospectivo	Observacional, retrospectivo

BNI: escala de dolor del Instituto Neurológico Barrow; EEUU: Estados Unidos; VAS: escala análoga visual.

Tabla 27. (continuación). PICOD: descripción de la población, intervención, grupo de comparación, variables de resultados (outcomes) y diseño de los estudios incluidos y relativos a radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife en neuralgia del trigémino farmacorresistente

Descripción	Raval <i>et al.</i> , 2014 (117)	Regis <i>et al.</i> , 2016 (118)	Riesenburger <i>et al.</i> , 2010 (119)	Shen <i>et al.</i> , 2011 (122)	Taich <i>et al.</i> , 2016 (124)	Tavakol <i>et al.</i> , 2016 (125)	Tuleasca <i>et al.</i> , 2012 (126)	Verheul <i>et al.</i> , 2010 (127)	Wang <i>et al.</i> , 2020 (128)	Zhao <i>et al.</i> , 2018 (131)
Población, n (edad media, DE, país)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 7 pacientes ≥18 años EEUU	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 130 pacientes ≥18 años Francia	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 53 pacientes ≥18 años EEUU	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 32 pacientes ≥18 años China	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 263 pacientes ≥18 años EEUU	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 47 pacientes ≥18 años EEUU	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 497 pacientes ≥18 años Francia	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 365 pacientes ≥18 años Holanda	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 1 paciente ≥18 años Canadá	Neuralgia del trigémino farmacorresistente 247 pacientes ≥18 años China
Intervención	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife
Comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación	Sin grupo de comparación
Variables de resultados (outcomes)	Intensidad del dolor (BNI) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad del dolor (BNI facial numbness score) Consumo de medicamentos para los diferentes síntomas	Intensidad del dolor (BNI) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad del dolor (BNI facial numbness score)	Intensidad del dolor (Tufts grading scale) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial	Intensidad del dolor (BNI) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial	Intensidad del dolor (BNI)	Intensidad del dolor (BNI) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial	Intensidad del dolor (BNI) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial (BNI facial hypesthesia score)	Intensidad del dolor (BNI) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial (BNI facial numbness score)	Efectos adversos de la radiación	Intensidad del dolor (BNI) Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial

Descripción	Raval <i>et al.</i> , 2014 (117)	Regis <i>et al.</i> , 2016 (118)	Riesenburger <i>et al.</i> , 2010 (119)	Shen <i>et al.</i> , 2011 (122)	Taich <i>et al.</i> , 2016 (124)	Tavakol <i>et al.</i> , 2016 (125)	Tuleasca <i>et al.</i> , 2012 (126)	Verheul <i>et al.</i> , 2010 (127)	Wang <i>et al.</i> , 2020 (128)	Zhao <i>et al.</i> , 2018 (131)
Diseño del estudio	Observacional, prospectivo	Observacional, prospectivo	Observacional, retrospectivo	Observacional, prospectivo	Observacional, retrospectivo	Observacional, retrospectivo	Observacional, prospectivo	Observacional, retrospectivo	Observacional, retrospectivo	Observacional, retrospectivo

BNI: escala de dolor del Instituto Neurológico Barrow; EEUU: Estados Unidos.

7.2 Resultados clínicos

7.2.1 Eficacia/efectividad de la SRS en el tratamiento de la neuralgia del glossofaríngeo

Variable: intensidad del dolor facial

En el metaanálisis revisado (80) se compararon tres modalidades de intervención: la SN, la MDV y la SRS. La tasa de alivio del dolor a corto plazo (≤ 3 meses postoperatorio) fue más alta después de la SN (tasa de incidencia [TI], 94%; IC 95%, 88% a 98%) y más baja después de la SRS (TI, 80%; IC 95%, 68% a 96%). La tasa de alivio del dolor a largo plazo fue mayor después de la SN (TI, 96%; IC 95%, 91% a 99%) y más baja después de la SRS (TI, 82%; IC 95%, 67% a 94%) con diferencias significativas para todos los resultados.

De acuerdo con el resto de las publicaciones revisadas en las que no hubo grupo comparador (tabla 28), el alivio completo del dolor en la neuralgia del glossofaríngeo puede lograrse entre un 60% (114) y un 81% (86) de los pacientes tras la intervención con radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife. Hasta el 100% de los individuos pueden experimentar alivio considerable (109) tal y como se documenta con la escala BNI en los estudios de Martínez-Álvarez *et al.* (2014) (109) y Xiong *et al.*, 2015 (136).

La duración del seguimiento tras la SRS osciló entre 13 (114) y 158 (86) meses. Entre el 60% (114) y el 100% (109, 136) de los pacientes continuó refiriendo alivio al final del seguimiento. A los 5 años de la intervención, el alivio completo del dolor se mantenía en $>67\%$ de los pacientes (86), mientras que a los 7 años de seguimiento en un estudio se demostró alivio del dolor en el 28% de los pacientes, con o sin el uso de fármacos analgésicos (98).

Variable: medidas de funcionalidad o discapacidad

La funcionalidad o la discapacidad no se midieron en las publicaciones incluidas.

Variable: calidad de vida de los pacientes

La calidad de vida de los pacientes no se evaluó como variable de resultado en ninguna de las publicaciones incluidas.

Variable: alteraciones de la sensibilidad facial

Esta variable de resultados no se ha evaluado como una medida de la eficacia de la intervención en las publicaciones incluidas, sino como una medida de la seguridad (ver el apartado 7.2.3 Seguridad de la radiocirugía estereotáctica en el tratamiento de neuralgias del glossofaríngeo y del trigémino).

Variable: alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado

Esta variable de resultados no se ha evaluado como una medida de la eficacia de la intervención en las publicaciones incluidas, sino como una medida de la seguridad (ver el apartado 7.2.3 Seguridad de la radiocirugía estereotáctica en el tratamiento de neuralgias del glossofaríngeo y del trigémino).

Variable: satisfacción del tratamiento por parte del paciente

La satisfacción con el tratamiento por parte del paciente no se evaluó como variable de resultado en ninguna de las publicaciones incluidas.

Variable: consumo de fármacos para los diferentes síntomas

El consumo de fármacos para el dolor tras la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife se investigó en seis de ocho publicaciones incluidas (86, 105, 109, 114, 115, 136). Según estas investigaciones, hasta el 80,9% de los pacientes pueden prescindir de la medicación para el dolor tras la intervención (86). Sin embargo, hasta el 60% puede continuar necesitando analgésicos (105).

El perfil GRADE de las publicaciones incluidas relativas a neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente se puede consultar en la tabla 29.

Tabla 28. Características de los estudios y resultados de eficacia de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica en la neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Borius <i>et al.</i> , 2017 (86)	Neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	<p>Inicial (tras intervención)</p> <p>17 pacientes (81%) alivio completo del dolor</p> <p>Último seguimiento:</p> <p>14 pacientes (66,7%), intensidad del dolor de grado BNI I</p> <p>5 pacientes (23,8%), intensidad del dolor de grado BNI III</p> <p>1 paciente (4,8%), intensidad del dolor de grado BNI IV</p> <p>1 paciente (4,8%), intensidad del dolor de grado BNI V</p>	5,2 años	NA	21	Media	--

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
					Consumo de fármacos para los diferentes síntomas	Último seguimiento: 17 pacientes (80,9%) no necesitaron medicamentos para tratar el dolor					
Kano <i>et al.</i> , 2016 (98)	Neuralgia del glosofaríngeo farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	Inicial (tras intervención) 16 pacientes (73%), intensidad del dolor de grado BNI I-IIIb Último seguimiento: 28% de los pacientes, intensidad del dolor BNI I-IIIb a los 7 años	45 meses	NA	22	Baja	--
Leveque <i>et al.</i> , 2011 (105)	Neuralgia del glosofaríngeo farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	5 pacientes (71%), intensidad del dolor de grado clase I a los 3 meses 4 pacientes (57%), intensidad del dolor de clase I-II a los 16 meses (media)	16 meses	NA	7	Media	--

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
					Consumo de fármacos para los diferentes síntomas	4 pacientes (57%) tomaron medicación para el dolor					
Martínez-Álvarez <i>et al.</i> , 2014 (109)	Neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	Último seguimiento: 5 pacientes (100%) mejoraron la intensidad del dolor	43 meses	NA	5	Media	--
					Consumo de fármacos para los diferentes síntomas	2 pacientes (40%) continuaron tomando medicación para el dolor					
Pollock <i>et al.</i> , 2011 (114)	Neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	Inicial tras intervención: 3 pacientes (60%)* mejoraron la intensidad del dolor	13 meses	NA	5	Media	--
					Consumo de fármacos para los diferentes síntomas	3 pacientes (60%)* abandonaron el uso de medicamentos para el dolor					

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Pommier <i>et al.</i> , 2018 (115)	Neuralgia del glosofaríngeo farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	6 pacientes (67%)** intensidad del dolor de grado BNI I-III 2 pacientes mejora parcial (BNI IV) 1 paciente cuya intensidad del dolor no mejoró a los 6 meses (BNI V).	46 meses	NA	9	Media	--
					Consumo de fármacos para los diferentes síntomas	2 (22%) pacientes continuaron usando medicación					
Xiong <i>et al.</i> , 2015 (136)	Neuralgia del glosofaríngeo farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	3 pacientes (100%*** consiguen un alivio del dolor tras la intervención y hasta el final del estudio	22 meses	NA	3	Media/baja	--
					Consumo de fármacos para los diferentes síntomas	Ningún paciente continuó usando fármacos para el tratamiento de la neuralgia					

BNI: escala de dolor del Instituto Neurológico Barrow; NA = no aplica.

I - Alivio del dolor

II - Dolor ocasional, que no requiere medicación

IIIa - Alivio del dolor con medicación

IIIb - Dolor persistente controlado con medicación

IV - Algo de dolor, pero sin control con medicación

V - Dolor intenso, sin alivio

* 3 pacientes de 5 totales tuvieron un alivio completo del dolor sin medicación (114).

** 6 pacientes de 9 totales tuvieron un *score* BNI I-III (Pommier *et al.*, 2018).

*** Todos los pacientes (3/3) consiguieron un alivio total del dolor (136).

Tabla 29. Perfil GRADE de las publicaciones incluidas relativas a neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente

Evaluación de la calidad						Resultado	Importancia de la variable (conclusión)
Número de estudios (número de participantes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia		
VARIABLES DE RESULTADO DE EFICACIA							
Variable 1: intensidad del dolor facial							
7 (72) (86, 98, 105, 109, 114, 115, 136)	1/7 estudios observacionales prospectivos sin comparador 6/7 estudios observacionales retrospectivos sin comparador	NA	NA	Alto No se detalla el sesgo de publicación con pruebas estadísticas 3/7 estudios financiados por empresas patrocinadoras	Media/baja	El 60%-81% de los pacientes consiguen un alivio completo del dolor tras la intervención con o sin el uso de medicamentos El alivio completo del dolor en >67% de los pacientes se ha observado a los 5 años de la intervención. A los 7 años de seguimiento, 1 estudio demostró un alivio del dolor con o sin medicamentos en el 28% de los pacientes	La radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife ha demostrado eficacia en el alivio del dolor en hasta el 81% tras la intervención y durante al menos 5 años en el 90,5% de los pacientes con una calidad de la evidencia media
Variable 2: medidas de funcionalidad o discapacidad							

Evaluación de la calidad						Resultado	Importancia de la variable (conclusión)
Número de estudios (número de participantes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia		
La variable de resultados de la medida de funcionalidad o discapacidad no se ha evaluado en la literatura estudiada	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Variable 3: calidad de vida de los pacientes							
La variable de resultados de la calidad de vida de los pacientes no se ha evaluado en la literatura estudiada	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Variable 4: alteraciones de la sensibilidad facial							
Esta variable de resultados no se ha evaluado como una medida de la eficacia de la intervención, sino como una medida de la seguridad (ver la variable 1)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Variable 5: alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado							
Esta variable de resultados no se ha evaluado como una medida de la eficacia de la intervención, sino como una medida de la seguridad (ver la variable 1)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Variable 6: satisfacción del tratamiento por parte del paciente							
La variable de resultados de la satisfacción del tratamiento por parte del paciente no se ha evaluado en la literatura estudiada	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Variable 7: consumo de fármacos para los diferentes síntomas							

Evaluación de la calidad						Resultado	Importancia de la variable (conclusión)
Número de estudios (número de participantes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia		
6 (50) (86, 98, 109, 114, 115, 136)	1/6 estudios observacionales prospectivos sin comparador 5/6 estudios observacionales retrospectivos sin comparador	NA	NA	Alto No se detalla el sesgo de publicación con pruebas estadísticas 2/6 estudios financiados por empresas patrocinadoras	Media/baja	El 20%-60% de los pacientes necesitaron el consumo de medicamentos para conseguir un alivio del dolor	La radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife ha implicado una disminución en el consumo de fármacos para el control de los diferentes síntomas con una calidad de la evidencia media
VARIABLES DE RESULTADO DE SEGURIDAD							
Variable 1: complicaciones derivadas de la intervención							
7 (72) (86, 98, 105, 109, 114, 115, 136)	1/7 estudios observacionales prospectivos sin comparador 6/7 estudios observacionales retrospectivos sin comparador	NA	NA	Alto No se detalla el sesgo de publicación con pruebas estadísticas 3/7 estudios financiados por empresas patrocinadoras	Media/baja	Dos estudios observaron alteraciones en la sensibilidad facial en un 5%-10% de los pacientes No se observaron alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado	La radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife ha demostrado seguridad con un número de efectos adversos derivados de la radiación que han sido transitorios o derivados de una doble intervención, con una calidad de la evidencia baja
Variable 2: efectos adversos de la radiación							
La variable de resultados de la medida efectos adversos de la radiación n no se ha evaluado en la literatura estudiada	La variable de resultados de la medida efectos adversos de la radiación n no se ha evaluado en la literatura estudiada	La variable de resultados de la medida efectos adversos de la radiación n no se ha evaluado en la literatura estudiada	La variable de resultados de la medida efectos adversos de la radiación n no se ha evaluado en la literatura estudiada	La variable de resultados de la medida efectos adversos de la radiación n no se ha evaluado en la literatura estudiada	La variable de resultados de la medida efectos adversos de la radiación n no se ha evaluado en la literatura estudiada	La variable de resultados de la medida efectos adversos de la radiación n no se ha evaluado en la literatura estudiada	La variable de resultados de la medida efectos adversos de la radiación n no se ha evaluado en la literatura estudiada

NA: no aplica.

7.2.2 Eficacia/efectividad de la SRS en el tratamiento de la neuralgia del trigémino

Eficacia en SRS vs. MVD

Variable: intensidad del dolor facial

La reducción de la intensidad del dolor fue la variable principal de resultado en las 12 publicaciones que compararon la SRS con la MVD (tabla 30).

En la primera revisión sistemática y metaanálisis (79) revisada (13 estudios clínicos, 1.353 pacientes con neuralgia del trigémino refractaria a tratamiento médico) se halló que, en comparación con la MVD, la SRS se asoció a tasas más bajas de ausencia de dolor a corto plazo (≤ 3 meses postintervención) (OR = 0,16; IC 95% = 0,11-0,22; $p < 0,001$). A largo plazo (> 3 meses postintervención) (OR = 0,31; IC 95% = 0,22-0,44; $p < 0,001$), más recurrencia del dolor (OR = 2,28; IC 95% = 1,32-3,93; $p = 0,003$). Todas estas tendencias se reflejaron en los pacientes tratados por primera vez.

En la segunda revisión sistemática y metaanálisis (81) revisada (5 estudios clínicos prospectivos; $n = 720$) se evidenció que la tasa de éxito inicial con la MVD (datos agrupados) fue del 96% (IC 95%: 93,3%-98,6%) frente a la SRS, que fue del 71,8% (IC 95%: 64,9%-78,7%) con un cociente de éxito más alto en pacientes intervenidos con la MVD que con la SRS: 1,309 (IC 95%: 1,217-1,409; $p = < 0,001$). Esta superioridad se mantuvo hasta el último seguimiento disponible en todos los estudios, que fue de 5 años. Sin embargo, con la duración cada vez mayor del seguimiento, hubo un número creciente de pacientes que experimentaron recurrencia en ambos grupos. Al realizar un metaanálisis por separado para los dos estudios que informaron del seguimiento de 5 años, se determinó que la MVD es más eficaz que la SRS con un índice de tasa de ausencia de dolor de 1,693, pero no fue estadísticamente significativo (IC 95%: 0,944-3,037; $p = 0,077$).

En el ensayo clínico revisado (82), a los 2 años de seguimiento, el 83% de los pacientes en el grupo con la MVD informaron alivio completo del dolor y el 9% no tuvieron alivio. En el grupo de radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, el 25% de los pacientes informaron alivio completo del dolor, y el 17% no tuvieron alivio. El resto de participantes tuvo una disminución parcial del dolor.

No hubo diferencias significativas en la tasa de recurrencia (el 0,45% frente al 0,9%) entre los 2 grupos.

Las puntuaciones postoperatorias de la escala BNI para los pacientes tratados con radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife y la MVD mejoraron significativamente en comparación con las puntuaciones preoperatorias ($p < 0,01$) en un estudio observacional retrospectivo comparativo (91). La reducción del dolor postoperatorio después de la MVD (el 95,4% de pacientes) fue significativamente mayor que la de radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife (el 88,7% de pacientes) ($p < 0,01$). Igualmente, otros investigadores (97, 132-135) encontraron que los resultados generales fueron mejores tras la MVD que tras la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife. Después de cualquiera de los dos tratamientos, hubo inicialmente altas tasas de estado libre de dolor “sin medicación”: el 96,6%-100% en el grupo de la MVD y el 84%-96,2% en el grupo de la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife (97, 132). Sin embargo, el 6,1% de los pacientes del grupo de la MVD y el 51,9% de los pacientes del grupo de la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife recayeron al estado “con medicación” en periodos medios de 1,83 y 3,92 años, respectivamente ($p < 0,001$) (tabla 30).

Otros autores (107) informaron que una puntuación en la escala BNI de I-II ($p = 0,365$) o III ($p = 0,736$) se logró tanto con la MVD como con la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife; sin embargo, las puntuaciones en la escala BNI IV ($p = 0,031$) y V ($p = 0,022$) se asociaron más con la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife. El 6% de los pacientes en el grupo de la MVD y el 26% en el grupo de la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife desarrollaron recurrencia del dolor y requirieron una segunda operación. Nueve de un total de diez pacientes que se sometieron a la MVD después de la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife fallida tuvieron un alivio completo del dolor. Estos resultados se alinean con otros similares (129) correspondientes a tasas de recurrencia del dolor más altas y más tempranas con radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife comparado con la MVD. En algunos casos, las diferencias entre una técnica y otra no alcanzaron significación estadística (130) (tabla 30).

El periodo de seguimiento tras la intervención varió entre 2 meses (107, 132) y 5,3 años (133) en las publicaciones revisadas.

En general, la MVD fue más eficaz que la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife en el alivio del dolor por neuralgia del trigémino, con alivio importante del dolor tras la técnica y el mantenimiento del control a largo plazo. Este hallazgo se evidenció en la revisión sistemática y el metaanálisis de cinco estudios clínicos. Sin embargo, la calidad metodológica de la mayoría de estos estudios es media, debido al diseño observacional, descriptivo de los mismos.

Variable: medidas de funcionalidad o discapacidad

No se evaluaron medidas de funcionalidad o discapacidad como variable de resultado en las publicaciones que compararon la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife con la MVD.

Variable: calidad de vida de los pacientes

No se evaluaron medidas de calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes como variable de resultado en las publicaciones que compararon la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife con la MVD.

Variable: alteraciones de la sensibilidad facial

Esta variable de resultados no se ha evaluado como una medida de la eficacia de la intervención en las publicaciones incluidas, sino como una medida de la seguridad (ver el apartado 7.2.3 Seguridad de la radiocirugía estereotáctica en el tratamiento de neuralgias del glossofaríngeo y del trigémino).

Variable: alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado

Esta variable de resultados no se ha evaluado como una medida de la eficacia de la intervención en las publicaciones incluidas, sino como una medida de la seguridad (se describe en la sección correspondiente del informe).

Variable: satisfacción del tratamiento por parte del paciente

La satisfacción con el tratamiento se evaluó como variable de resultado en una publicación que compararon la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife con la MVD (tabla 30). Un 69% de los pacientes repetirían el procedimiento tras la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife comparado con un 90% tras la MDV (133).

Variable: consumo de fármacos para los diferentes síntomas

El consumo de fármacos no se midió como variable de resultado en las publicaciones que compararon la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife con la MVD (tabla 30).

El perfil GRADE de las publicaciones incluidas relativas a neuralgia del trigémino farmacorresistente se puede consultar en la tabla 31.

Tabla 30. Características de los estudios y resultados de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica en neuralgia del trigémino farmacorresistente frente a la MVD

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Zeng <i>et al.</i> , 2018 (82)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Descompresión microvascular	Intensidad del dolor	<p>Inicial (tras la intervención)</p> <p>Un 1% de los pacientes tuvieron un alivio inmediato del dolor tras la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, frente a un 86% tras la MVD.</p> <p>Último seguimiento</p> <p>Un 25% de los pacientes tuvieron un alivio completo del dolor tras la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, vs. un 83% después de la MVD* (p < 0,05)</p> <p>En un 83,6% de los pacientes, intensidad del dolor de grado BNI I-III después de la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, vs. un 90,5% después de la MVD (ns)</p>	2 años	NA	441 (221 radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife; 220 MVD)	Media	--

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Dai et al., 2016 (91)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Descompresión microvascular	Intensidad del dolor	<p>Inicial (tras la intervención)</p> <p>Reducción significativa de la intensidad del dolor tras la intervención (radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife y MVD, $p < 0,01$). Un 24,3% de los pacientes experimentaron una remisión del dolor después de la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, vs. un 69% después de la MVD ($p < 0,01$)</p> <p>Último seguimiento</p> <p>En un 88,7% de los pacientes, intensidad del dolor de grado BNI I-IIIb después de la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, vs. Un 95,4% después de la MVD ($p < 0,01$). Un 52,2% de los pacientes no necesitaron medicación para lograr un alivio completo del dolor tras la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife comparado con un 82,8% tras la MVD</p>	2 años	NA	220 (115 radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife; 87 MVD)	Media	--
De Souza et al., 2015 (132)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Descompresión microvascular	Intensidad del dolor	<p>Tratamiento efectivo en un 53% de pacientes tras la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife</p> <p>Tratamiento comparado con un 83% de pacientes tras la MVD</p>	2-6 meses	NA	25 (15 radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife; 10 MVD)	Media	Se considera efectivo el tratamiento cuando el dolor disminuye $\geq 75\%$

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Inoue et al., 2017 (97)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Descompresión microvascular	Intensidad del dolor	<p>Inicial (tras la intervención)</p> <p>Un 96% de los pacientes tuvieron un alivio completo del dolor tras las intervenciones</p> <p>Último seguimiento</p> <p>En un 67,3% de los pacientes, intensidad del dolor de grado BNI I-III después de la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, vs. Un 98,3% después de la MVD ($p < 0,001$). Un 38,5% de los pacientes no necesitaron medicación para lograr un alivio completo del dolor tras la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife comparado con un 80,4% tras la MVD</p>	3,3 años	NA	231 (52 radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife; 179 MVD)	Media	--
					Consumo de medicamentos para los diferentes síntomas	Un 96,2% y un 96,6% de los pacientes no necesitaron medicamentos tras un año de la intervención de radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife y MVD, respectivamente					
Li et. al. 2020 (107)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife y con acelerador lineal (LINAC)	Descompresión microvascular	Intensidad del dolor	En un 77,7% de los pacientes, intensidad del dolor de grado BNI I-III después de la SRS, vs. un 88,3% después de la MVD ($p < 0,001$)	<p>16 meses para la SRS</p> <p>6 meses para la MVD</p>	NA	214 (103 SRS; 111 MVD)	Media	--

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Nanda <i>et al.</i> , 2015 (133)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Descompresión microvascular	Intensidad del dolor (BNI)	<p>Inicial (tras la intervención)</p> <p>Un 84% de los pacientes tuvieron alivio del dolor tras la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife comparado con un 100% tras la MVD</p> <p>Último seguimiento</p> <p>Un 45% de los pacientes tuvieron un alivio completo del dolor (BNI I) tras la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife comparado con un 85% tras la MVD ($p = 0,133$)</p>	5,3 años	NA	69 (49 radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife; 20 MVD)	Media	
					Satisfacción por parte del paciente	El 69% de los pacientes repetirían el procedimiento con radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, comparado con el 90% con MDV					

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Pollock et al., 2010 ^a (134)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Descompresión microvascular	Intensidad del dolor	<p>Inicial (tras la intervención)</p> <p>El alivio del dolor tras la intervención fue excelente o bueno en el 71% vs. el 96%; regular en 18% vs. el 3,3%, y pobre en el 10% vs. el 1,1% de los pacientes tras la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife vs. la MVD, respectivamente</p> <p>Último seguimiento</p> <p>Un 66% de los pacientes tuvieron un alivio completo del dolor un año tras la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife comparado con un 84% tras la MVD. Tras 4 años, un 56% de los pacientes tuvieron un alivio completo del dolor tras la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife comparado con un 77% tras la MVD</p>	38 meses	IC 95% = 1,4-4,6 (p = 0,003)	140 (49 radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife; 91 MVD)	Media	
Pollock <i>et al.</i> , 2010b (135)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Descompresión microvascular Técnicas percutáneas	Intensidad del dolor	<p>Último seguimiento</p> <p>Un 36% de los pacientes tuvieron un alivio completo del dolor 3 años tras la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife o técnicas percutáneas, comparado con un 66% tras la MVD</p>	35 meses	IC 95% = 1,3-5,1 (p < 0,01)	62 (24 radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife; 22 MVD; 16 técnicas percutáneas)	Media	

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Wang <i>et al.</i> , 2017 (129)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Descompresión microvascular	Intensidad del dolor	<p>Inicial (tras la intervención)</p> <p>Un 75% de los pacientes, intensidad del dolor BNI-I tras la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, frente a un 96% de los pacientes después de la MVD</p> <p>Último seguimiento</p> <p>Un 71%, un 47% y un 27% de los pacientes, intensidad del dolor de grado BNI I a los 1, 5 y 10 años tras la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, comparado con un 83%, un 61% y un 44% de los pacientes sometidos a la MVD</p>	59 meses	NA	332 (168 radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife; 164 MVD)	Media	--
Yu <i>et al.</i> , 2018 (130)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Descompresión microvascular	Intensidad del dolor	<p>Inicial (tras la intervención)</p> <p>No se encontraron diferencias significativas en el alivio del dolor tras la operación (VAS = $1,48 \pm 1,29$ y $2,38 \pm 1,37$ en los pacientes tratados con la MVD y radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, respectivamente</p>	18,5 meses tras la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife y 48 meses tras la MVD	NA	181 (56 radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife; 125 MVD)	Media	--

MVD: Microvascular Decompression; NA: no aplica; SRS: Stereotactic Radiosurgery

Tabla 31. Perfil GRADE de las publicaciones incluidas relativas a radiocirugía estereotáctica en neuralgia del trigémino farmacorresistente frente a la MVD

Evaluación de la calidad						Resultado	Importancia de la variable (conclusión)
Número de estudios (número de participantes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia		
VARIABLES DE RESULTADO DE EFICACIA							
Variable 1: intensidad del dolor facial							
10 (1.871) (82, 91, 97, 107, 129, 130, 132-135)	1/10 estudios experimentales aleatorizados 5/10 estudios observacionales retrospectivos con comparador 4/10 estudios observacionales prospectivos con comparador	NA	NA	Medio No se detalla el sesgo de publicación con pruebas estadísticas 9/10 estudios declaran la ausencia de conflicto de interés	Media	Tras la MVD, >85% de los pacientes tuvieron un alivio completo del dolor, mientras que el porcentaje de pacientes que obtuvo un alivio completo del dolor tras la SRS presenta una gran variabilidad entre estudios (1%-96%). Aproximadamente un 80% de los pacientes tuvieron un alivio completo del dolor sin necesidad de medicación tras 2-3 años después de la MVD, y >90%, un alivio completo con ayuda de medicamentos. En el caso de la SRS, un 25%-50% y un 68%-89% de los pacientes tuvieron un alivio completo de dolor sin y con medicamentos, respectivamente. Dos estudios evaluaron la eficacia de las intervenciones a los 5,3 y 10 años, y observaron un alivio completo del dolor en ausencia de medicación en un 87% y un 45% de los pacientes, respectivamente, tras la MVD, frente a un 45% y un 27% tras la SRS	Tanto la MVD como la SRS han demostrado eficacia en el alivio del dolor en neuralgia del trigémino con una calidad de la evidencia media, siendo la eficacia significativamente superior en el caso de la MVD
Variable 2: medidas de funcionalidad o discapacidad							

Evaluación de la calidad						Resultado	Importancia de la variable (conclusión)
Número de estudios (número de participantes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia		
La variable de resultados de la medida de funcionalidad o discapacidad no se ha evaluado en la literatura estudiada	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Variable 3: calidad de vida de los pacientes							
La variable de resultados de la calidad de vida de los pacientes no se ha evaluado en la literatura estudiada	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Variable 4: alteraciones de la sensibilidad facial							
Esta variable de resultados no se ha evaluado como una medida de la eficacia de la intervención, sino como una medida de la seguridad (ver la variable 1)	Esta variable de resultados no se ha evaluado como una medida de la eficacia de la intervención, sino como una medida de la seguridad (ver la variable 1)	Esta variable de resultados no se ha evaluado como una medida de la eficacia de la intervención, sino como una medida de la seguridad (ver la variable 1)	Esta variable de resultados no se ha evaluado como una medida de la eficacia de la intervención, sino como una medida de la seguridad (ver la variable 1)	Esta variable de resultados no se ha evaluado como una medida de la eficacia de la intervención, sino como una medida de la seguridad (ver la variable 1)	Esta variable de resultados no se ha evaluado como una medida de la eficacia de la intervención, sino como una medida de la seguridad (ver la variable 1)	Esta variable de resultados no se ha evaluado como una medida de la eficacia de la intervención, sino como una medida de la seguridad (ver la variable 1)	Esta variable de resultados no se ha evaluado como una medida de la eficacia de la intervención, sino como una medida de la seguridad (ver la variable 1)
Variable 5: alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado							

Evaluación de la calidad						Resultado	Importancia de la variable (conclusión)
Número de estudios (número de participantes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia		
Esta variable de resultados no se ha evaluado como una medida de la eficacia de la intervención, sino como una medida de la seguridad (ver la variable 1)	Esta variable de resultados no se ha evaluado como una medida de la eficacia de la intervención, sino como una medida de la seguridad (ver la variable 1)	Esta variable de resultados no se ha evaluado como una medida de la eficacia de la intervención, sino como una medida de la seguridad (ver la variable 1)	Esta variable de resultados no se ha evaluado como una medida de la eficacia de la intervención, sino como una medida de la seguridad (ver la variable 1)	Esta variable de resultados no se ha evaluado como una medida de la eficacia de la intervención, sino como una medida de la seguridad (ver la variable 1)	Esta variable de resultados no se ha evaluado como una medida de la eficacia de la intervención, sino como una medida de la seguridad (ver la variable 1)	Esta variable de resultados no se ha evaluado como una medida de la eficacia de la intervención, sino como una medida de la seguridad (ver la variable 1)	Esta variable de resultados no se ha evaluado como una medida de la eficacia de la intervención, sino como una medida de la seguridad (ver la variable 1)
Variable 6: satisfacción del tratamiento por parte del paciente							
1 (69) (133)	1 (69) (133)	1 (69) (133)	1 (69) (133)	1 (69) (133)	1 (69) (133)	1 (69) (133)	1 (69) (133)
Variable 7: consumo de fármacos para los diferentes síntomas							
1 (231) (97)	1 (231) (97)	1 (231) (97)	1 (231) (97)	1 (231) (97)	1 (231) (97)	1 (231) (97)	1 (231) (97)
VARIABLES DE RESULTADO DE SEGURIDAD							
Variable 1: complicaciones derivadas de la intervención							

Evaluación de la calidad						Resultado	Importancia de la variable (conclusión)
Número de estudios (número de participantes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia		
7 (1.640) (82, 91, 97, 107, 129, 134, 135)	1/7 estudios experimentales aleatorizados 4/7 estudios observacionales retrospectivos con comparador 2/7 estudios observacionales prospectivos con comparador	NA	NA	Medio No se detalla el sesgo de publicación con pruebas estadísticas 1/7 estudios no declara la ausencia de conflicto de interés	Media	Un 11%-45% de los pacientes sufrieron entumecimiento facial tras la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, en comparación con un 2%-46% tras la MVD. Se observó un mayor número de pacientes con pérdida del reflejo corneal tras la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, y mayor número de pacientes sufrieron parálisis facial o debilidad mandibular tras la MVD. Otras complicaciones más graves (meningitis química, fuga del líquido cerebrospinal o infecciones) se observaron exclusivamente tras la MVD.	La radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife y la MVD han demostrado seguridad en pacientes con neuralgia del trigémino con una calidad de la evidencia media. Las alteraciones de la sensibilidad facial son más frecuentes en pacientes tras la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, mientras que alteraciones de mayor gravedad se observan tras la MVD.
Variable 2: efectos adversos de la radiación							
La variable de resultados de los efectos adversos de la radiación no se ha evaluado en la literatura estudiada	La variable de resultados de los efectos adversos de la radiación no se ha evaluado en la literatura estudiada	La variable de resultados de los efectos adversos de la radiación no se ha evaluado en la literatura estudiada	La variable de resultados de los efectos adversos de la radiación no se ha evaluado en la literatura estudiada	La variable de resultados de los efectos adversos de la radiación no se ha evaluado en la literatura estudiada	La variable de resultados de los efectos adversos de la radiación no se ha evaluado en la literatura estudiada	La variable de resultados de los efectos adversos de la radiación no se ha evaluado en la literatura estudiada	La variable de resultados de los efectos adversos de la radiación no se ha evaluado en la literatura estudiada

MVD: Microvascular Decompression; NA: no aplica; SRS: Stereotactic Radiosurgery.

Eficacia/efectividad de la SRS con acelerador lineal (LINAC)

Variable: intensidad del dolor facial

La reducción de la intensidad del dolor facial fue la variable principal de resultado en diez publicaciones que investigaron la radiocirugía con acelerador lineal para el tratamiento de la neuralgia del trigémino (tabla 32).

En los estudios observacionales, tras la intervención, entre el 87,1% (Singh *et al.*, 2016) y el 90,7% (92) de los pacientes refirió intensidad del dolor valorado con la escala BNI, con un grado de I-IIIa; es decir, alivio completo o muy significativo. Cuando se utilizó la escala de Regis en otra publicación (Dos Santos *et al.*, 2011), 9 pacientes (17,3%) refirieron una intensidad del dolor de clase I tras la intervención, mientras que 21 pacientes (40,4%) referían intensidad del dolor de clase II. Entre el 61% (Romanelli *et al.*, 2019) y el 74,8% (92) de los pacientes mantenían una intensidad del dolor de grado I-III en la escala BNI (I - Alivio del dolor, II - Dolor ocasional, que no requiere medicación, IIIa - Alivio del dolor con medicación, IIIb - Dolor persistente controlado con medicación tras 52,4 y 54,6 meses de seguimiento).

El periodo de seguimiento tras la intervención varió entre 4-5 (Singh *et al.*, 2016) y 54,6 meses (92) en las publicaciones revisadas.

La radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC) puede ser eficaz en el alivio del dolor en un porcentaje alto de pacientes tras la intervención y durante al menos 3 años. Sin embargo, la calidad metodológica de estos estudios es baja, debido al diseño observacional, descriptivo y sin comparadores de los mismos.

Variable: medidas de funcionalidad o discapacidad

No se evaluaron medidas de funcionalidad o discapacidad como variable de resultado en ninguna de las publicaciones incluidas.

Variable: calidad de vida de los pacientes

La calidad de vida de los pacientes no se evaluó como variable de resultado en ninguna de las publicaciones incluidas.

Variable: alteraciones de la sensibilidad facial

En la publicación de Karam *et al.* (2014) (137) se informó de los cambios en la sensibilidad facial como una variable secundaria de la efectividad de la intervención (137). Se observó que el 83% de los pacientes (n = 25) refería mejoría de las alteraciones de la sensibilidad facial a los 28 meses tras la intervención. En 2 pacientes (8%) dicha mejoría en la sensibilidad facial fue significativa, evolucionando de grado IV a grado I.

Variable: alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado

Esta variable de resultados no se ha evaluado como una medida de la eficacia de la intervención en las publicaciones incluidas, sino como una medida de la seguridad.

Variable: satisfacción del tratamiento por parte del paciente

En la publicación revisada de Debono *et al.* de 2011 (92) se exploró la satisfacción de los pacientes con la radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (92). Se halló que el 86,5% de los pacientes estaban satisfechos frente a un 8,7% que no lo estaban o al 4,8% que no expresaban una opinión formada sobre la misma.

Variable: consumo de fármacos para los diferentes síntomas

El consumo de fármacos para los diferentes síntomas no se evaluó como variable de resultado en ninguna de las publicaciones incluidas.

El perfil GRADE de las publicaciones incluidas relativas a radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC) en neuralgia del trigémino farmacorresistente se puede consultar en la tabla 33.

Tabla 32. Características de los estudios y resultados de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC) en neuralgia del trigémino farmacorresistente

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Cordero et al., 2017 (90)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	39 pacientes (58,21%) con dolor de grado BNI I-III a los 36 meses	50,5 meses	NA	71, seguimiento en 67 pacientes	Baja	--
Debono et al., 2011 (92)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	<p>Inicial (tras intervención)</p> <p>273 pacientes (90,7%), intensidad del dolor de grado BNI I-IIIa</p> <p>Último seguimiento:</p> <p>225 pacientes (74,8%), intensidad del dolor de grado BNI I-IIIa</p> <p>16 pacientes (5,3%), intensidad del dolor de grado BNI IIIb</p> <p>34 pacientes (11,3%), intensidad del dolor de grado BNI IV</p> <p>26 pacientes (8,6%), intensidad del dolor de grado BNI V</p>	54,6 meses	NA	301	Baja	--

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
					Satisfacción por parte del paciente	Un 86,5% de los pacientes, satisfechos por el procedimiento Un 4,8% no dio opinión acerca del procedimiento Un 8,7% de los pacientes no satisfechos con el procedimiento					
Dos Santos et al., 2011 (94)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	Inicial (tras intervención) 9 pacientes (17,3%)* intensidad del dolor de clase I (escala de Regis) 21 pacientes (40,4%), intensidad del dolor de clase II (escala de Regis)	26,6 meses	NA	52	Baja	--
Karam et al., 2014 (137)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	Último seguimiento: 18 pacientes (72%), intensidad del dolor de grado BNI I-III 3 pacientes (12%), intensidad del dolor de grado BNI IV 4 pacientes (16%), intensidad del dolor de grado BNI V	28 meses	NA	25	Baja	--
				Alteraciones de la sensibilidad facial (eficacia)	Un 83% de mejoría en alteraciones de la sensibilidad facial a los 28 meses 2 pacientes (8%) presentaron mejoría en la sensibilidad facial de grado IV a I						

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Lazzara <i>et al.</i> , 2014 (102)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	7 pacientes (44%)** alivio completo del dolor	11,8 meses	NA	17, seguimiento en 16 pacientes	Baja	--
Pokhrel <i>et al.</i> , 2016 (113)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	18 pacientes (66,7%),*** intensidad del dolor de grado BNI I-III	12,5 meses	NA	27	Baja	--
Rashid <i>et al.</i> , 2018 (116)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	Un 69% de los pacientes, intensidad del dolor de grado BNI I-III	30 meses	NA	55, seguimiento en 53 pacientes	Media	--
Romanelli <i>et al.</i> , 2019 (120)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	Un 61% de los pacientes, intensidad del dolor BNI I-II a los 6 meses Un 72% de los pacientes, intensidad del dolor BNI I-II al año	52,4 meses	NA	387	Media/baja	--
Serrano-Rubio <i>et al.</i> , 2014 (121)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	Inicial (tras intervención) 27 pacientes (90%) obtuvieron mejoría del dolor (grado I-II)	27,5 meses	NA	30, seguimiento en 29 pacientes	Baja	--
Singh, 2016 (123)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	Inicial (tras intervención) 87,1%† de los pacientes obtuvieron un alivio del dolor	4-5 meses	NA	163	Media/baja	--

NA: no aplica.

BNI: escala de dolor del Instituto Neurológico Barrow:

I - Alivio del dolor

II - Dolor ocasional, que no requiere medicación

IIIa - Alivio del dolor con medicación

IIIb - Dolor persistente controlado con medicación

IV - Algo de dolor, pero sin control con medicación

V - Dolor intenso, sin alivio

* 9 pacientes de un total de 52: 17,3% (Dos Santos *et al.*, 2011).

** 7 pacientes con alivio total de 16: 44% (Lazzara *et al.*, 2013).

*** 9 pacientes consiguieron un alivio completo del dolor BNI (I-II) y otros 9 pacientes tuvieron reducción parcial del dolor (BNI III). 18/27 pacientes obtuvieron una intensidad del dolor BNI I-III (66,7%) (Pokhrel *et al.*, 2017).

† Un 87,2% de 125 pacientes TN1 + 86,8% de 38 pacientes TN2 = 109 + 33 = 142 pacientes obtuvieron un alivio del dolor. 142 = 87,1% del total de pacientes (163) (Singh *et al.*, 2016).

Tabla 33. Perfil GRADE de las publicaciones incluidas relativas a radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC) en neuralgia del trigémino farmacorresistente

Evaluación de la calidad						Resultado	Importancia de la variable (conclusión)
Número de estudios (número de participantes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia		
VARIABLES DE RESULTADO DE EFICACIA							
Variable 1: intensidad del dolor facial							
1 [25] (90, 92, 94, 102, 113, 116, 120, 121, 123, 137)	3/10 estudios observacionales prospectivos sin comparador 7/10 estudios observacionales retrospectivos sin comparador	NA	NA	Alto No se detalla el sesgo de publicación con pruebas estadísticas 2/10 estudios son financiados por empresas patrocinadoras	Media-baja	Alrededor de un 90% de los pacientes consiguieron un alivio completo del dolor tras la intervención con o sin el uso de medicamentos En >50% de los pacientes se observó un alivio completo del dolor con o sin medicación a los 3 años de la intervención	La radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC) ha demostrado eficacia en el alivio del dolor en un 90% de los pacientes tras la intervención y durante al menos 3 años en un 58% de los pacientes con una calidad de la evidencia media-baja

Evaluación de la calidad						Resultado	Importancia de la variable (conclusión)
Número de estudios (número de participantes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia		
Variable 2: medidas de funcionalidad o discapacidad							
La variable de resultados de la medida de funcionalidad o discapacidad no se ha evaluado en la literatura estudiada	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Variable 3: calidad de vida de los pacientes							
La variable de resultados de la calidad de vida de los pacientes no se ha evaluado en la literatura estudiada	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Variable 4: alteraciones de la sensibilidad facial							
1 [25] (137)	Estudio observacional retrospectivo sin comparador	NA	NA	Alto Estudios financiados por empresas patrocinadoras	Baja	Un 83% de los pacientes tuvieron una mejoría en las alteraciones de la sensibilidad facial a los 28 meses Un 8% de los pacientes mejoraron la sensibilidad facial de grado IV a I tras la intervención	La radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC) ha demostrado eficacia en el alivio del dolor con una calidad de la evidencia baja
Variable 5: alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado							
Esta variable de resultados no se ha evaluado como una medida de la eficacia de la intervención, sino como una medida de la seguridad (ver la variable 1)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Variable 6: satisfacción del tratamiento por parte del paciente							

Evaluación de la calidad						Resultado	Importancia de la variable (conclusión)
Número de estudios (número de participantes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia		
1 [301] (92)	Estudio observacional retrospectivo sin comparador	NA	NA	No detectado	Baja	<p>Un 86,5% de los pacientes quedaron satisfechos por el procedimiento</p> <p>Un 4,8% no tuvieron opinión acerca del procedimiento</p> <p>Un 8,7% de los pacientes no quedaron satisfechos con el procedimiento</p>	Alrededor de un 85% de los pacientes mostraron su satisfacción frente a la radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC) con una calidad de la evidencia baja
Variable 7: consumo de fármacos para los diferentes síntomas							
La variable de resultados del consumo de fármacos para los diferentes síntomas no se ha evaluado en la literatura estudiada	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
VARIABLES DE RESULTADO DE SEGURIDAD							
Variable 1: complicaciones derivadas de la intervención							
10 [1128] (90, 92, 94, 102, 113, 116, 120, 121, 123, 137)	<p>3/10 estudios observacionales prospectivos sin comparador</p> <p>7/10 estudios observacionales retrospectivos sin comparador</p>	NA	NA	<p>Alto</p> <p>No se detalla el sesgo de publicación con pruebas estadísticas</p> <p>2/10 estudios son financiados por empresas patrocinadoras</p>	Baja	<p>Un 6%-36% de los pacientes sufrieron alteraciones sensoriales tras la intervención, principalmente entumecimiento facial</p> <p>No se observaron alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado tras la intervención</p>	La radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC) ha demostrado seguridad, siendo la principal complicación observada la aparición de entumecimiento facial en menos de un 40% de los pacientes. La calidad de la evidencia es baja
Variable 2: efectos adversos de la radiación							

Evaluación de la calidad						Resultado	Importancia de la variable (conclusión)
Número de estudios (número de participantes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia		
6 [182] (94, 100, 102, 113, 116, 121)	1/6 estudios observacionales prospectivos sin comparador 7/6 estudios observacionales retrospectivos sin comparador 1/6 informes de un caso	NA	NA	No detectado	Baja	Se observaron casos puntuales de pérdida de reflejo corneal, edema del tronco encefálico o déficit neurológico. 3/6 estudios no encontraron efectos adversos consecuencia de la radiación	La radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC) puede ocasionar efectos adversos debido a la radiación con una calidad de la evidencia baja

NA: No aplica

Eficacia de la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife (estudios sin comparador)

Variable: intensidad del dolor facial

La intensidad del dolor, medida con la escala BNI, es la variable principal de resultados en un total de 26 referencias revisadas en las que se estudió la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife en el tratamiento de la neuralgia del trigémino (tabla 34).

En una publicación revisada (127) (365 pacientes; mediana de seguimiento: 28 meses) en la que se incluyeron pacientes con neuralgia del trigémino idiopática y asociada a la esclerosis múltiple, las tasas de alivio adecuado del dolor (BNI I-IIIb) fueron del 75%, 60% y 58% a 1, 3 y 5 años, respectivamente, en la neuralgia del trigémino idiopática. En la esclerosis múltiple, las tasas de alivio adecuado del dolor fueron del 56%, 30% y 20% a 1, 3 y 5 años, respectivamente. En otro trabajo publicado (131) (247 pacientes; 122,8 meses de seguimiento), se halló que la mediana del tiempo de alivio del dolor inicial fue de 2,0 meses. Durante los 122,8 meses de seguimiento, la mediana del tiempo de alivio del dolor sin recurrencia fue de 49,7 meses.

Igualmente, otros autores (126) informaron que el alivio del dolor se produjo en una mediana de tiempo de 3,5 meses y se mantuvo durante una mediana de 21 meses, mientras que el 44% de los pacientes se quejaron de recurrencia del dolor después de una mediana de 10 meses. De manera similar, en el 21% de los pacientes (n = 24) en otra publicación revisada (83), la intensidad del dolor no se modificó tras 12 meses de seguimiento, mientras que el 44,2% de los pacientes en otro estudio experimentaron recurrencia del dolor en una mediana de seguimiento de 33 meses (110).

En otro estudio (119), un total de 22 pacientes (46,8%) experimentaron un alivio completo del dolor sin fármacos (BNI I) y necesitaron una media de 30 días (rango 1-120 días) para alcanzar la resolución del dolor. Otros autores reportaron que hasta el 73% de los pacientes con neuralgia del trigémino que recibió radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife fueron considerados libres de dolor tras 64,7 meses de seguimiento (96).

El tiempo de seguimiento fue variable entre las publicaciones, siendo de entre 12 (83) y 297 (118) meses.

En general, los autores de los estudios observacionales sin comparador hallaron que la SRS con Gamma Knife es efectiva aproximadamente en un 85% de los pacientes en el alivio del dolor por la neuralgia del trigémino farmacorresistente. En más del 80% de los pacientes este alivio se mantiene tras 2, 3 y 4 años de la intervención. Asimismo, la SRS con Gamma Knife mejoró la calidad de vida (96, 101, 110), y el 51,8% de los pacientes calificaron su satisfacción de la intervención como excelente o buena (96), cuando esta se midió como variable del estudio. No obstante, la calidad de la metodología de las publicaciones revisadas es media-baja por tratarse de estudios observacionales sin comparador, descriptivos de hallazgos clínicos con tamaños de la muestra variables (entre 8 y 497 pacientes, según la publicación considerada).

Variable: medidas de funcionalidad o discapacidad

La funcionalidad fue una variable secundaria de resultado que se midió en solo una publicación revisada (96). Aparece mejoría respecto al estado previo a la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife. La puntuación media de las actividades de la vida diaria postoperatorias en el grupo con neuralgia del trigémino típica y atípica fue de 5,8 y 5,4, respectivamente, y el estado funcional medido con la escala de Karnofsky alcanzó 94,2 y 86,4 puntos, respectivamente.

Variable: calidad de vida de los pacientes

En tres publicaciones revisadas, se midió la calidad de vida relacionada con la salud (96, 101, 110). En la primera, publicada por Gagliardi (96), se utilizó el cuestionario SF-36. Todos los dominios mejoraron significativamente en pacientes con neuralgia del trigémino, típica y atípica, después del tratamiento con radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, con una tendencia a alcanzar los valores medios de la población italiana sana donde se llevó a cabo el estudio.

En la segunda publicada por Kotecha *et al.* de 2017 (101), se utilizaron la escala EuroQOL 5 Dimensions (EQ-5D) y el *Patient Health Questionnaire* 9 (PHQ-9) y se recopilaron datos prospectivamente antes y después de la radiocirugía con la unidad de Gamma Knife en pacientes con neuralgia del trigémino. Se observaron mejoras significativas en el índice EQ-5D ($p < 0,01$), estado de salud percibido en el EQ-5D ($p = 0,01$) y PHQ-9 ($p = 0,03$), favorecidas por las puntuaciones en los dominios del EQ-5D correspondientes al autocuidado y al alivio del dolor y / o malestar ($p = 0,02$ y $p < 0,01$, respectivamente). A los 12 meses después de la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, las tasas de mejora en EQ-5D, en el estado de salud percibido y PHQ-9 fueron del 55% (IC 95%, 40%-70%), 59% (IC 95%, 40%-76%) y 59% (IC 95%, 39%-76%), respectivamente. La mediana del tiempo hasta la mejora en cada una de las medidas de calidad de vida fue de 9 meses (IC 95%, 3-36 meses) para el índice EQ-5D, 5 meses (IC 95%, 3-36 meses) para el estado de salud percibido y 9 meses (IC 95%, 3-18 meses) para el PHQ-9.

En la tercera publicación revisada publicada por Pan (*et al.*) en el 2010 (110), se utilizó el cuestionario de calidad de vida SF-36. Se halló que una disminución en la puntuación de dolor facial en la escala BNI en diferentes momentos temporales estaba relacionada significativamente ($p < 0,05$) con la función física (SF-36), limitación de funciones debido a un problema físico (puntuación SF-36: $71,6 \pm 18,5$), limitación de funciones debido a un problema emocional (puntuación SF-36: $86,5 \pm 12,6$), salud mental (SF-36), funcionamiento social (SF-36), dolor corporal (SF-36) y salud general (SF-36), pero no estaba relacionado con la vitalidad (SF-36).

Variable: alteraciones de la sensibilidad facial

Dos publicaciones reportaron cambios en la sensibilidad facial como una variable de estudio (55, 89). En el trabajo de Constanzo *et al.* (2019) (89) en 1 paciente remitió la hipoestesia tras la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, mientras que en la otra publicación (Martínez-Moreno *et al.*, 2016), 7/117 pacientes (5,98%) mejoraron la sensibilidad facial tras la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife por neuralgia del trigémino.

Variable: alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado

Esta variable de resultados no se ha evaluado como una medida de la eficacia de la intervención en las publicaciones incluidas, sino como una medida de la seguridad.

Variable: satisfacción del tratamiento por parte del paciente

En la publicación de Gagliardi (96) midieron el grado de satisfacción de los pacientes con la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife para el tratamiento de la neuralgia del trigémino farmacorresistente: un 30,7% de los pacientes lo calificaron como excelente; un 21,1%, como buena o regular, y un 27%, como pobre.

Variable: consumo de fármacos para los diferentes síntomas

Se halló que el 73,1% de los pacientes redujeron su dosis de fármacos para controlar el dolor tras la intervención (110), y 2 pacientes (28,6%) de 8 estudiados los necesitaron para controlar los síntomas (117).

El perfil GRADE de las publicaciones incluidas relativas a radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife en neuralgia del trigémino farmacorresistente se puede consultar en la tabla 35.

Tabla 34. Características de los estudios y resultados de eficacia de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife en neuralgia del trigémino farmacorresistente

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Akdag et al., 2019 (83)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	<p>Último seguimiento</p> <p>La intensidad media del dolor disminuye de 10 antes del tratamiento a nivel 1 en la última visita En 16 pacientes (76%) se produce una disminución del dolor</p> <p>En 5 pacientes (21%) no se altera la intensidad del dolor</p>	12 meses	NA	24, seguimiento en 21 pacientes	Baja	--
Altinok et al., 2018 (84)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	12 (100%) pacientes, intensidad del dolor de grado BNI I-III al mes	23 meses	NA	12	Media	--
					Consumo de fármacos para los diferentes síntomas	8 pacientes (67%) necesitaron medicamentos para tratar el dolor					

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Baschnagel et al., 2014 (85)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	<p>Inicial (tras el tratamiento)</p> <p>Un 92% de los pacientes, intensidad de dolor BNI I-III</p> <p>Último seguimiento:</p> <p>51 pacientes (37%), intensidad del dolor BNI I-II</p> <p>43 pacientes (31%), intensidad del dolor BNI III</p>	27 meses	NA	149	Baja	--
Brisman et al., 2013 (87)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	28 pacientes (76%) tuvieron un alivio del dolor >50%	20 meses	NA	40, seguimiento en 37 pacientes	Baja	--
Cohen et al., 2017 (88)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	<p>Inicial (tras la intervención)</p> <p>116 pacientes (91%), intensidad del dolor de grado BNI I-III</p> <p>Último seguimiento</p> <p>Un 38% de los pacientes, intensidad del dolor de grado BNI I-III a los 5 años</p>	31 meses	NA	127	Baja	--

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Constanzo <i>et al.</i> , 2019 (89)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	11 pacientes (57,9%), intensidad del dolor de grado BNI I-IIIa 4 pacientes (21,1%), intensidad del dolor de grado BNI IIIb 1 paciente (5,3%), intensidad del dolor de grado BNI IV 3 pacientes (15,7%), intensidad del dolor de grado BNI V	21,7 meses	NA	19, seguimiento en 16 pacientes	Media	--
					Alteraciones en la sensibilidad facial	En 1 paciente se consiguió la remisión de hipoestesia tras la intervención					
Elaimy <i>et al.</i> , 2013 (95)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	Inicial (tras la intervención) Un 71% de los pacientes, intensidad del dolor de grado BNI I-III 2 pacientes (2%), intensidad del dolor de grado BNI IV 30 pacientes (28%), intensidad del dolor de grado BNI V	Elaimy <i>et al.</i> , 2013 (95)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Gagliardi <i>et al.</i> , 2018 (96)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	Inicial (tras el tratamiento) 129 pacientes (78%), intensidad del dolor de grado BNI I-IIIb Último seguimiento 121 pacientes (73%), intensidad del dolor de grado BNI I-IIIb	64,7 meses	NA	166, seguimiento en 165 pacientes	Baja	--
					Medias de funcionalidad o discapacidad	Funcionalidad mejorada con respecto al pretratamiento					
					Calidad de vida de los pacientes	Todos los dominios mejoraron con el tratamiento, principalmente los dominios de rol físico y rol emocional.					
					Satisfacción del tratamiento por parte del paciente	51 pacientes (30,7%) lo calificaron como excelente 35 pacientes (21,1%) lo calificaron como bueno 35 pacientes (21,1%) lo calificaron como regular 45 pacientes (27%) lo calificaron como pobre					

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Karam et al., 2013 (99)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad de dolor	<p>Inicial (tras el tratamiento)</p> <p>29 pacientes (80%) de los pacientes reportaron un alivio inicial del dolor</p> <p>Último seguimiento</p> <p>25 pacientes (69%), intensidad del dolor de grado BNI I-III</p> <p>8 pacientes (22%), intensidad del dolor de grado BNI I-IV</p> <p>3 pacientes (8%), intensidad del dolor de grado BNI I-V</p>	69 meses	NA	36	Baja	--
Kotecha et al., 2017 (101)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad de dolor	Un 92% de los pacientes, intensidad del dolor de grado BNI I-III	13 meses	(77%-98%)	50	Baja	--
					Calidad de vida de los pacientes	La calidad de vida de los pacientes mejoró en un 55% y un 59% según las escalas EQ-5D y PHQ-9, respectivamente		(40%-70%) y (39%-76%) en las escalas EQ-5D y PHQ-9, respectivamente			
Lee et al., 2012 (104)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad de dolor	<p>15 pacientes (68,3%), intensidad del dolor de grado BNI I-III</p> <p>7 pacientes (31,8%), intensidad del dolor de grado BNI IV-V</p>	92,2 meses	NA	22	Baja	--

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Lee et al., 2018 (103)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad de dolor	Inicial (tras la intervención) 86 pacientes (90%), intensidad del dolor de grado BNI I-III 22 pacientes (20%), intensidad del dolor de grado BNI IV-V	43 meses	NA	108	Baja	--
Li et al., 2012 (107)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad de dolor	85 pacientes (74,6%), intensidad del dolor de grado 1 (alivio completo del dolor) 24 pacientes (21,1%), intensidad del dolor de grado 2 (alivio parcial del dolor)	29,6 meses	NA	114	Baja	--
Martínez-Moreno et al., 2016 (108)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad de dolor	Un 82% de los pacientes, intensidad del dolor de clase I-II a los 7 años	66 meses	(72%-93%)	117	Baja	--
					Alteraciones de la sensibilidad facial (eficacia)	7 pacientes (5,98%) tuvieron una mejora de la sensibilidad facial					
Pan et al., 2010 (110)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	3 pacientes (37%), intensidad del dolor de grado BNI I-II 43 pacientes (31%), intensidad del dolor de grado BNI III	54 meses	NA	52	Baja	--

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
					Calidad de vida de los pacientes	Mejora de la calidad de vida mejorando aspectos como la función y el rol físico, el dolor corporal, la salud general, la función social, el rol emocional y la salud mental					
					Consumo de medicamentos para los diferentes síntomas	38 pacientes (73,1%) redujeron su dosis de medicamentos para controlar los síntomas tras la intervención					
Park et al., 2011 (112)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	16 pacientes (94,1%), intensidad del dolor de grado BNI I-IIIb	43,8 meses	NA	17	Baja	--
Park et al., 2020 (111)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	133 pacientes (93,7%), intensidad del dolor de grado BNI I-III	37 meses	NA	142	Baja	--
Raval et al., 2014 (117)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	5 pacientes (65%) consiguieron un control del dolor a los 36 meses	58 meses	NA	8, seguimiento en 7 pacientes	Media	--
				Consumo de medicamentos para los diferentes síntomas	2 pacientes (28,6%) necesitaron medicamentos para controlar los síntomas						

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Regis et al., 2016 (118)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	Inicial (tras la intervención) 122 pacientes (93,8%), intensidad del dolor de grado BNI I-IIIa Último seguimiento Un 51,5% de los pacientes, intensidad BNI I a los 10 años	9,9 años	NA	130	Baja	--
				Satisfacción por parte del paciente	3 pacientes (2,3%) consideraron que su calidad de vida había empeorado tras la intervención						
Riesenburger et al., 2010 (119)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	31 pacientes (58,5%), intensidad de dolor de clase 1A-1D 22 pacientes (41,5%), intensidad de dolor de clase 2	48 meses	NA	53	Media	--
Shen et al., 2011 (122)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	24 pacientes (75%)* intensidad del dolor BNI I-III	41 meses	NA	32	Baja	--
Taich et al., 2016 (124)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	Un 79% de los pacientes, intensidad del dolor BNI I-III	24 meses	NA	263	Baja	-

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Tavakol <i>et al.</i> , 2016 (125)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	Inicial (tras la intervención) 47 pacientes (82,5%), intensidad del dolor de grado BNI I-III	21,2 meses	NA	47	Baja	-
Tuleasca <i>et al.</i> , 2012 (126)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	441 pacientes (97%), intensidad del dolor de grado BNI I-IIIb	43,75 meses	NA	497	Baja	--
Verheul <i>et al.</i> , 2010 (127)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	27 pacientes (58%), intensidad del dolor de grado BNI I-IIIb a los 5 años	28 meses	NA	365, seguimiento en 334 pacientes. 46 pacientes seguimiento mínimo de 5 años	Media	--
Zhao <i>et al.</i> , 2018 (131)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Intensidad del dolor	Inicial (tras la intervención) 217 pacientes (87,9%), intensidad del dolor de grado BNI I-III	122,8 meses	NA	247	Baja	--

BNI: escala de dolor del Instituto Neurológico Barrow; NA: no aplica.

I - Alivio del dolor

II - Dolor ocasional, que no requiere medicación

IIIa - Alivio del dolor con medicación

IIIb - Dolor persistente controlado con medicación

IV - Algo de dolor, pero sin control con medicación

V - Dolor intenso, sin alivio

* 75% es la suma de aquellos pacientes que tuvieron “excelentes resultados” (BNI I-II = 41%, y BNI III: 34%) (Shen *et al.*, 2011).

Tabla 35. Perfil GRADE de las publicaciones incluidas relativas a radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife en neuralgia del trigémino farmacorresistente (sin comparador)

Evaluación de la calidad						Resultado	Importancia de la variable (conclusión)
Número de estudios (número de participantes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia		
VARIABLES DE RESULTADO DE EFICACIA							
Variable 1: intensidad del dolor facial							
26 (2945) (83-85, 87-89, 95, 96, 99, 101, 103, 104, 107, 108, 110-112, 117-119, 122, 124-127, 131)	15/26 estudios observacionales prospectivos sin comparador 11/26 estudios observacionales retrospectivos sin comparador	NA	NA	Alto No se detalla el sesgo de publicación con pruebas estadísticas 5/26 estudios son financiados por empresas patrocinadoras	Media	Aproximadamente un 85% de los pacientes consiguieron un alivio completo del dolor tras la intervención con o sin el uso de medicamentos El alivio completo del dolor en >80% de los pacientes se observó tras 2, 3 y 4 años de la intervención, y entre el 50% y el 65% de los pacientes tuvieron un alivio del dolor con o sin medicación a los 5 y 10 años de la intervención	La radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife ha demostrado eficacia en el alivio del dolor con una calidad de la evidencia media
Variable 2: medidas de funcionalidad o discapacidad							
1 (96)	Estudio observacional retrospectivo sin comparador	NA	NA	No detectado	Baja	La funcionalidad de los pacientes mejoró significativamente tras la intervención	La radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife ha demostrado eficacia en la mejora de la funcionalidad de pacientes con una calidad de la evidencia baja
Variable 3: calidad de vida de los pacientes							

Evaluación de la calidad						Resultado	Importancia de la variable (conclusión)
Número de estudios (número de participantes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia		
3 (268) (96, 101, 110)	2/3 estudios observacionales prospectivos sin comparador 1/3 estudios observacionales retrospectivos sin comparador	NA	NA	Alto No se detalla el sesgo de publicación con pruebas estadísticas 1/3 estudios son financiados por empresa patrocinadora	Baja	Se observó un incremento en la calidad de vida de los pacientes empleando diferentes escalas (SF-36, EQ-5D y PHQ-9), y en distintos aspectos desde la función y el rol físico hasta la función social, el rol emocional o la salud mental	La radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife ha demostrado eficacia en la mejora de la calidad de vida de los pacientes tras 3 meses de la intervención y hasta 4 años después de la misma con una calidad de la evidencia baja
Variable 4: alteraciones de la sensibilidad facial							
1 (117) (108)	Estudio observacional retrospectivo sin comparador	NA	NA	Alto Autores empleados y/o remunerados por empresas patrocinadoras	Baja	Un 5,98% de los pacientes tuvieron una mejora de la sensibilidad facial tras la intervención	La radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife ha demostrado eficacia en la mejora de la sensibilidad facial con una calidad de la evidencia baja
Variable 5: alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado							
Esta variable de resultados no se ha evaluado como una medida de la eficacia de la intervención, sino como una medida de la seguridad (ver la variable 1)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Variable 6: satisfacción del tratamiento por parte del paciente							
1 (96)	Estudio observacional retrospectivo sin comparador	NA	NA	No detectado	Baja	Un 51,8% de los pacientes calificaron su satisfacción del tratamiento como excelente o buena, y un 27%, como pobre	Alrededor de un 50% de los pacientes muestran su satisfacción frente a la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife con una calidad de la evidencia baja

Evaluación de la calidad						Resultado	Importancia de la variable (conclusión)
Número de estudios (número de participantes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia		
Variable 7: consumo de fármacos para los diferentes síntomas							
3 (71) (84, 110, 117)	3/3 estudios observacionales prospectivos sin comparador	NA	NA	No detectado	Baja	Un 25%-70% de los pacientes necesitaron el consumo de medicamentos para conseguir un alivio del dolor, y un 73% de los pacientes redujeron su dosis de medicamento empleado tras la intervención	La radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife ha demostrado eficacia junto con el consumo de fármacos para el control de los diferentes síntomas con una calidad de la evidencia baja
VARIABLES DE RESULTADO DE SEGURIDAD							
Variable 1: complicaciones derivadas de la intervención							
24 (2642) (83-85, 88, 89, 95, 96, 99, 101, 103, 104, 107, 108, 110-112, 117-119, 122, 125-127, 131)	14/24 estudios observacionales prospectivos sin comparador 10/24 estudios observacionales retrospectivos sin comparador	NA	NA	Alto No se detalla el sesgo de publicación con pruebas estadísticas 5/24 estudios son financiados por empresas patrocinadoras	Media-baja	Un 5%-50% de los pacientes sufrieron alteraciones sensoriales tras la intervención, principalmente entumecimiento facial Solo en un estudio se reportaron alteraciones motoras tras la intervención (1 paciente sufrió espasmos paroxísticos del musculo temporal	La radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife ha demostrado seguridad, siendo la principal complicación observada la aparición de entumecimiento facial en menos de un 50% de los pacientes. La calidad de la evidencia es media-baja
Variable 2: efectos adversos de la radiación							
2 (2) (93, 128)	2/2 informe de un caso	NA	NA	No detectado	Baja	Se observaron un caso de aneurisma y un caso de necrosis debido a la radiación	La radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife puede ocasionar efectos adversos debido a la radiación con una calidad de la evidencia baja

NA: no aplica.

7.2.3 Seguridad de la SRS en el tratamiento de neuralgias del glossofaríngeo y del trigémino

Neuralgia del glossofaríngeo: SRS sin grupo comparador

Variable: alteraciones de la sensibilidad y de la motilidad de la musculatura facial

En las publicaciones revisadas, la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife para el tratamiento de la neuralgia del glossofaríngeo se asoció a alteraciones transitorias, leves y poco frecuentes (o ausentes) de la sensibilidad facial. Tanto parestesias (86) como hiperestesias (98) en la zona de irradiación aparecieron en un 1/21 (86) o 2/22 (98) pacientes. En la tabla 36, se describen detalladamente los eventos adversos descritos en los estudios incluidos.

Variable: complicaciones derivadas de la intervención

En el metaanálisis que comparaba tres modalidades de tratamiento (79), la tasa de complicaciones postoperatorias (disestesias, entumecimiento facial y recurrencia del dolor) fue más alta después de la MVD (RI, 26%; IC 95%, 16%-38%) y más baja después de la SRS (RI, 0%; IC 95%, 0%-4%). Las tres modalidades de tratamiento fueron: SRS, MVD y sección del nervio.

Tabla 36. Características de los estudios y eventos adversos derivados de la intervención de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica en neuralgia del glosofaríngeo farmacorresistente

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Borius et al., 2017 (86)	Neuralgia del glosofaríngeo farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial	5,2 años	NA	21	Media	--
						1 paciente (4,8%) tuvo parestesia transitoria al final de la lengua durante un mes					
Kano et al., 2016 (98)	Neuralgia del glosofaríngeo farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado	45 meses	NA	22	Baja	--
						No se observaron					
Leveque et al., 2011 (105)	Neuralgia del glosofaríngeo farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial	16 meses	NA	7	Media	--
						No se observaron					

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
						Alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado No se observaron					
Martínez-Álvarez et al., 2014 (109)	Neuralgia glossofaríngea	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial No se observaron	43 meses		5	Media	-
						Alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado No se observaron					
Pollock et al., 2011 (114)	Neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado No se observaron	13 meses	NA	5	Media	--
Pommier et al., 2018 (115) (138) (137) (136) (135) (134) (133) (132) (131) (130) (129)	Neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial No se observaron	46 meses	NA	9	Media	--
						Alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado No se observaron					
Xiong et al., 2015 (136)	Neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial No se observaron	22 meses	NA	3	Media/baja	-

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
						Alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado					
						No se observaron					

NA: no aplica.

Neuralgia del trigémino: SRS vs. MVD

Variable: alteraciones de la sensibilidad y de la motilidad de la musculatura facial

En las publicaciones revisadas (82, 91, 97, 107, 129, 134, 135) en las que se comparó la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife frente a la MVD para el tratamiento de la neuralgia del trigémino, las alteraciones de la sensibilidad facial (adormecimiento de la piel) y de la motilidad de la musculatura facial (pérdida del reflejo corneal, parálisis facial y otras alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado) fueron más frecuentes en los pacientes intervenidos con radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife (tabla 37).

El metaanálisis (79), no obstante, mostró que, de las complicaciones comunes a ambos procedimientos (entumecimiento facial, disestesias y dolor recurrente), la MVD se asoció a una tasa más baja de entumecimiento facial, con una razón de riesgo de 0,481 (IC 95%: 0,297-0,778), y dolor disestésico, con una razón de riesgo de 0,470 (IC 95%: 0,172-1,286).

Variable: otros eventos adversos debido a la intervención

En el ensayo clínico revisado (82) los eventos adversos más comunes en el grupo de la MDV fueron la meningitis química (6%), la pérdida de líquido cefalorraquídeo (4%) y la parálisis facial (4%).

En el resto de publicaciones revisadas, tras la MVD, se informaron casos de pérdida de audición, debilidad de la musculatura mandibular, diplopía transitoria, trombosis venosa, infección por herpes zóster e incluso sangrado intracraneal, cefaloedema, y disfunción cerebelosa (82, 91, 97, 107, 129, 134, 135). Estos eventos adversos no se describieron con radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife.

Neuralgia del trigémino: radiocirugía con acelerador lineal sin grupo comparador

Variable: alteraciones de la sensibilidad y de la motilidad de la musculatura facial

En las publicaciones en las que se describió la seguridad de la radiocirugía con acelerador lineal (90, 92, 94, 100, 102, 113, 116, 120, 121, 123, 137), las alteraciones más frecuentes fueron el compromiso de la sensibilidad facial con adormecimiento, entumecimiento, anestesia o hiperestesia en hasta un tercio de los pacientes. Asimismo, se documentó pérdida del reflejo corneal en un 1,3% de los pacientes (92).

Variable: complicaciones de la intervención

Se describieron edema del tronco encefálico (94), déficit neurológico (100) y acúfeno ipsilateral (121) en casos aislados. Se detallan en la tabla 38.

Neuralgia del trigémino: radiocirugía con Gamma Knife sin grupo comparador

Variable: alteraciones de la sensibilidad y de la motilidad de la musculatura facial

En las publicaciones incluidas (83-85, 88, 89, 93, 95, 96, 101, 103, 107, 108, 110-112, 117-119, 122, 125-128, 131, 137), las alteraciones de la sensibilidad facial fueron las más frecuentes (especialmente, adormecimiento, hiperestesias, disestesias), comprometiendo a algo más de un tercio de los pacientes. En algunos trabajos, se documentaron casos de parálisis del nervio facial (83, 107).

Variable: complicaciones de la intervención

Se documentó dolor en los ojos (131), necrosis del tejido asociado a la radiación (128), síndrome de ojo seco (111, 112) e hipoestesia residual que persistía a los 5 y hasta 7 años después de la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife (126). Hubo casos aislados de aneurisma asociado a la intervención (93), sangrados (110) y angina (110). Se detallan en la tabla 39.

Tabla 37. Características de los estudios y eventos adversos derivados de la intervención de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica en neuralgia del trigémino farmacorresistente frente a la MVD

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Zeng <i>et al.</i> , 2018 (82)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Descompresión microvascular	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial Más frecuentes en pacientes intervenidos con radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife Otras complicaciones Sangrado intracraneal, cefaloedema, infección intracraneal, meningitis química y fuga de líquido cefalorraquídeo en pacientes tras la MVD (<6% de los pacientes) No se encontró diferencia significativa en la aparición de complicaciones tras la radiocirugía con Gamma Knife o la MVD, pero las complicaciones tras la MVD fueron más graves	2 años	NA	441 (221 radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife; 220 MVD)	Media	--

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Dai <i>et al.</i> , 2016 (91)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Descompresión microvascular	Complicaciones derivadas de la intervención	<p>Alteraciones de la sensibilidad facial</p> <p>25 pacientes (21,7%)* presentaron alteración en la sensibilidad facial después de la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, frente a 13 (14,9%)** pacientes después de la MVD (p = 0,704)</p> <p>Alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado</p> <p>25 pacientes sufrieron pérdida del reflejo corneal tras la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, frente a 5 pacientes después de la MVD (p = 0,002)</p> <p>4 pacientes (4,6%) tuvieron parálisis facial y 3 pacientes (3,4%) sufrieron pérdida de audición tras la MVD</p> <p>Otras complicaciones</p> <p>15 pacientes (17,2%) tuvieron Herpes zóster tras la MVD</p>	2 años	NA	220 (115 radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife; 87 MVD)	Media	--

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Inoue <i>et al.</i> , 2017 (97)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Descompresión microvascular	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial El 36,5% de los pacientes presentaron alteración en la sensibilidad facial después de la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, frente al 19,6% de los pacientes después de la MVD (p=0,04) Alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado Solo se observó pérdida de audición y debilidad mandibular tras la MVD Otras complicaciones Disfunción del cerebelo tras la MVD	3,3 años	NA	231 (52 radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife; 179 MVD)	Media	--
Li <i>et. al.</i> 2020 (107)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife y con acelerador lineal (LINAC)	Descompresión microvascular	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial Un 38,8% presentaron alteración en la sensibilidad facial después de la SRS, frente a un 17,1% de los pacientes después de la MVD (p < 0,001) Otras complicaciones Fuga del líquido cerebroespinal, diplopía transitoria, trombosis venosa o infección solo se observaron tras la MVD	16 meses para la SRS 6 meses para la MVD	NA	214 (103 SRS; 111 MVD)	Media	--

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Pollock et al., 2010 ^a (134)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Descompresión microvascular	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial El 33% de los pacientes presentaron entumecimiento facial después de la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, frente al 18% de los pacientes después de la MVD (p = 0,04). Disestesia facial fue reportada por el 3,3% de los pacientes después de la MVD y el 8% de los pacientes tras la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	38 meses	NA	140 (49 radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife; 91 MVD)	Media	--
					Efectos adversos de la radiación	Se observaron efectos adversos en el 12% de los pacientes tras la MVD, incluyendo pérdida de audición, infecciones, neumonía, trombosis venosa y fuga de líquido cefalorraquídeo.					
Pollock <i>et al.</i> , 2010 ^b (135)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Descompresión microvascular Técnicas percutáneas	Complicaciones derivadas de la intervención	El 45% de los pacientes presentaron entumecimiento facial o disestesia después de la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, frente al 46% de los pacientes después de la MVD y al 74% de los pacientes tras las técnicas percutáneas	35 meses	NA	62 (24 radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife; 22 MVD; 16 técnicas percutáneas)	Media	--

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
					Efectos adversos de la radiación	Tras la MDV, el 3,9% de los pacientes sufrieron fuga de líquido cefalorraquídeo; el 3,9%, pérdida de audición, y el 1,3%, diplopia. 1 paciente desarrolló meningitis aséptica tras las técnicas percutáneas					
Wang et al., 2017 (129)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Descompresión microvascular	Complicaciones derivadas de la intervención	<p>Alteraciones de la sensibilidad facial</p> <p>El 11% de los pacientes presentaron alteración en la sensibilidad facial después de la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, frente al 2% de los pacientes después de la MVD (p = 0,003)</p> <p>Otras complicaciones</p> <p>Se observaron efectos adversos en el 11% de los pacientes tras la MVD, incluyendo infecciones</p>	59 meses	NA	332 (168 radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife; 164 MVD)	Media	--

MVD: Microvascular Decompression; NA: no aplica; SRS: Stereotactic Radiosurgery

Tabla 38. Características de los estudios y eventos adversos derivados de la intervención de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC) en neuralgia del trigémino farmacorresistente

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Cordero et al., 2017 (90)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial 9 pacientes (13,4%) presentaron alteración en la sensibilidad facial	50,5 meses	NA	71, seguimiento en 67 pacientes	Baja	--
Debono et al., 2011 (92)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial 79 personas (26,2%) presentaron alteración en la sensibilidad facial (BNI grado II-IV) 4 pacientes (1,3%) presentaron una disminución en la sensibilidad de la cornea	54,6 meses	NA	301	Baja	--
Dos Santos et al., 2011 (94)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial 19 pacientes (36%) presentaron alteración en la sensibilidad facial Alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado No se observaron	26,6 meses	NA	52	Baja	-
					Efectos adversos de la radiación	3 casos de edema del tronco encefálico					

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Karam et al., 2014 (137)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial 2 pacientes (8%) desarrollaron nuevas alteraciones en la sensibilidad facial de grado BNI III	28 meses	NA	25	Baja	--
Kemp et al., 2016 (100)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Sin grupo de comparación	Efectos adversos de la radiación	Déficit neurológico	3 años	NA	1	Media/baja	--
Lazzara et al., 2014 (102)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial 2 pacientes (12,5%) presentaron alteración en la sensibilidad facial Alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado No se observaron	11,8 meses	NA	17, seguimiento en 16 pacientes	Baja	--
					Efectos adversos de la radiación						
Pokhrel et al., 2016 (113)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Sin grupo de comparación	Efectos adversos de la radiación	No se observaron	12,5 meses	NA	27	Baja	--

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Rashid et al., 2018 (116)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial 5 pacientes (9,4%) presentaron alteración en la sensibilidad facial de grado BNI II-III 2 pacientes (3,8%)* presentaron alteración en la sensibilidad facial de grado BNI IV	30 meses	NA	55, seguimiento en 53 pacientes	Media	--
					Efectos adversos de la radiación	No se observaron					
Romanelli et al., 2019 (120)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial 21 pacientes (6,1%) presentaron alteración en la sensibilidad facial de grado BNI III-IV Alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado No se observaron			387	Media/baja	--
Serrano-Rubio et al., 2014 (121)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Sin grupo de comparación	Efectos adversos de la radiación	23 pacientes (76,7%) tuvieron efectos secundarios; 3 pacientes, anestesia facial con pérdida de reflejo corneal, y 1 paciente, desarrollo acúfeno ipsilateral	27,5 meses		30, seguimiento en 29 pacientes	Baja	--

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Singh, 2016 (123)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC)	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial 6,7%** de los pacientes desarrollaron entumecimiento facial	4-5 meses		163	Media/baja	--

BNI: escala de dolor del Instituto Neurológico Barrow; NA: no aplica.

Tabla 39. Características de los estudios y eventos adversos derivados de la intervención de las publicaciones incluidas en el informe relativo a radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife en neuralgia del trigémino farmacorresistente

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Akdag <i>et al.</i> , 2019 (83)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones en la sensibilidad facial Un 8% de los pacientes desarrollaron complicaciones: 1 paciente desarrolló hipoestesia y otro parálisis facial	12 meses	NA	24, seguimiento en 21 pacientes	Baja	--
Altinok <i>et al.</i> , 2018 (84)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones en la sensibilidad facial No se observaron	23 meses	NA	12	Media	--

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Baschnagel <i>et al.</i> , 2014 (85)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones en la sensibilidad facial Un 25% de los pacientes desarrollaron o empeoraron alteraciones en la sensibilidad social Alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado No se observaron	27 meses	NA	149	Baja	--
Cohen <i>et al.</i> , 2017 (88)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones en la sensibilidad facial 22 pacientes (17%) presentaron disfunción sensorial tras la intervención Un 39% de los pacientes presentaron disfunción sensorial tras la segunda intervención	31 meses	NA	127	Baja	--
Constanzo <i>et al.</i> , 2019 (89)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones en la sensibilidad facial 4 pacientes (12,1%) presentaron nuevas alteraciones sensoriales	21,7 meses	NA	19, seguimiento en 16 pacientes	Media	--
Dominguez <i>et al.</i> , 2019 (93)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Efectos adversos de la radiación	Aneurisma producida por la radiación	NA	NA	1	Baja	--

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Elaimy <i>et al.</i> , 2013 (95)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial Un 19% de los pacientes reportaron entumecimiento facial Un 7% de los pacientes reportaron parestesias faciales	15 meses	NA	108	Baja	--
Gagliardi <i>et al.</i> , 2018 (96)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial 40 pacientes (24%) presentaron alteraciones sensoriales	64,7 meses	NA	166, seguimiento en 165 pacientes	Baja	--
Karam <i>et al.</i> , 2013 (99)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	4 pacientes (11%) presentaron alteraciones sensoriales BNI IV	69 meses	NA	36	Baja	--
Kotecha <i>et al.</i> , 2017 (101)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial Un 89% de los pacientes no presentaron alteraciones sensoriales	13 meses	(77%-98%)	50	Baja	--
Lee <i>et al.</i> , 2012 (104)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial 1 paciente (4,54%) presentó alteraciones sensoriales	92,2 meses	NA	22	Baja	--

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Lee <i>et al.</i> , 2018 (103)	Neuralgia del trigémino farmacoresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial 59 pacientes (55%) presentaron alteraciones sensoriales Alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado No se observaron	43 meses	NA	108	Baja	--
Li <i>et al.</i> , 2012 (107)	Neuralgia del trigémino	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial 49 pacientes (43%) presentaron alteraciones sensoriales Alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado 1 paciente (0,9%) presentó alteraciones motoras	29,6 meses	NA	114	Baja	--
Martínez-Moreno <i>et al.</i> , 2016 (108)	Neuralgia del trigémino farmacoresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial 38 pacientes (32,5%) presentaron alteraciones sensoriales	66 meses	(72%-93%)	117	Baja	--

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Pan <i>et al.</i> , 2010 (110)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	1 paciente tuvo angina, y otro 1 sangrado que requirió sutura Alteraciones de la sensibilidad facial 5 pacientes (9,6%) presentaron alteración en la sensibilidad facial	54 meses	NA	52	Baja	--
Park <i>et al.</i> , 2011 (112)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial 3 pacientes (18%) presentaron alteración en la sensibilidad facial 1 paciente reportó síndrome de ojo seco	43,8 meses	NA	17	Baja	--
Park <i>et al.</i> , 2020 (111)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial 19 pacientes (13,4%) presentaron alteración en la sensibilidad facial (hipoestesia); 2 pacientes, disestesia, y 4 pacientes (2,8%), síndrome de ojo seco	37 meses	NA	142	Baja	--
Raval <i>et al.</i> , 2014 (117)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial 4/14 nervios tratados tuvieron alteraciones de la sensibilidad	58 meses	NA	8, seguimiento en 7 pacientes	Media	--

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Regis <i>et al.</i> , 2016 (118)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial 21 pacientes (20,8%) presentaron nuevas alteraciones en la sensibilidad facial	9,9 años	NA	130	Baja	--
Riesenburger <i>et al.</i> , 2010 (119)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial 19 pacientes (35,8%) presentaron alteración en la sensibilidad facial	48 meses	NA	53	Media	--
Shen <i>et al.</i> , 2011 (122)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial 3 pacientes (9,4%) presentaron alteración en la sensibilidad facial	41 meses	NA	32	Baja	--
Tavakol <i>et al.</i> , 2016 (125)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial 2 pacientes (4,2%) presentaron alteración en la sensibilidad facial	21,2 meses	NA	47	Baja	--
Tuleasca <i>et al.</i> , 2012 (126)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial Un 20,4% de los pacientes presentaron hipoestesia a los 5 años Un 21,1% de los pacientes presentaron hipoestesia a los 7 años	43,75 meses	NA	497	Baja	--

Referencia	Población	Ámbito	Intervención	Comparador	Variable de resultado	Resultados		Efecto relativo (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
						Resultado	Tiempo de seguimiento				
Verheul <i>et al.</i> , 2010 (127)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial Un 35,5% de los pacientes presentaron alteración en la sensibilidad facial	28 meses	NA	365, seguimiento en 334 pacientes. 46 pacientes, seguimiento mínimo de 5 años	Baja	--
Wang <i>et al.</i> , 2020 (128)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Efectos adversos de la radiación	Necrosis producida por la radiación	NA	NA	1	Baja	--
Zhao <i>et al.</i> , 2018 (131)	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Hospitalario	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Sin grupo de comparación	Complicaciones derivadas de la intervención	Alteraciones de la sensibilidad facial 79 pacientes (32%) presentaron alteraciones en la sensibilidad facial 31 pacientes (12,9%) presentaron dolor en los ojos	122,8 meses	NA	247	Baja	--

BNI: escala de dolor del Instituto Neurológico Barrow; NA: no aplica.

7.3 Estudios en marcha

No se han podido identificar estudios en marcha (fecha de consulta: 15 de diciembre de 2020) de radiocirugía estereotáctica para la indicación de neuralgias del glossofaríngeo ni del trigémino mediante la búsqueda de protocolos de ensayos clínicos aleatorizados o estudios observacionales publicados en PubMed o Scopus. La base de datos ClinicalTrials.gov referencia 2 estudios de radiocirugía en pacientes con neuralgia del trigémino en fase de inclusión con radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife (NCT02708810 y NCT04117035) sin comparador (fecha de consulta: 15 de diciembre de 2020).

7.4 Eficiencia

7.4.1 Neuralgias del glossofaríngeo

No se identificaron evaluaciones económicas de la radiocirugía estereotáctica en el tratamiento de la neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente.

7.4.2 Neuralgias del trigémino

Se incluyeron cuatro evaluaciones económicas, cuyas características PICOD (población, intervención, comparación, *outcomes* y diseño del estudio) se muestran en la tabla 40.

El estudio publicado por Gandhoke *et al.* (2019) (138) era un análisis de coste-efectividad basado en un modelo de Markov que comparó los costes de la intervención, costes debido a las complicaciones de la intervención y costes de la medicación entre la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife y la MVD en el tratamiento de la neuralgia del trigémino, desde la perspectiva del pagador y con un horizonte temporal que incluyó toda la vida del paciente (138).

En este análisis de coste-efectividad (138), el coste fue de US\$ 8.073 y US\$ 19.362 para radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife y la MVD, respectivamente, para un umbral de aceptabilidad de US\$ 50.000/AVAC. El estudio evidenció un coste más alto y más efectividad para la MVD debido a la duración más prolongada de sus beneficios en salud, resultando en una ratio de coste-efectividad incremental (ICER) de US\$ 12.154/AVAC comparado con la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife (138). El análisis de sensibilidad probabilística (Monte Carlo) mostró que la MVD fue coste-efectiva en el 70% de las iteraciones del modelo. Se favoreció a la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife cuando el umbral de disposición a pagar fue inferior a US\$ 12.000/AVAC ganado (tabla 41).

Otras dos publicaciones (139, 140) también fueron análisis de coste-efectividad en pacientes con neuralgia del trigémino comparando la radiocirugía estereotáctica con la MVD o con la rizotomía con radiofrecuencia percutánea (RFR). El análisis de coste-efectividad publicado por Holland *et al.* (139) consideró a pacientes sin antecedentes de cirugía previa, y se basó en la revisión retrospectiva de historias clínicas para identificar cambios en una serie de medidas de resultado como reducción del dolor facial, del adormecimiento, costes y necesidad de una nueva intervención. A estos resultados de efectividad clínica se les asoció el coste de la intervención con un horizonte temporal de dos años y desde la perspectiva del pagador (aseguradora en Estados Unidos) (139). Se halló que el coste total de cada procedimiento fue el siguiente: MVD = US\$ 50.100 ± 9.600, RFR = US\$ 4.700 ± 2.200 y SRS = US\$ 39.300 ± 6.000 ($p < 0,001$). Los porcentajes de adormecimiento facial postoperatorio fueron MVD = 11%, RFR = 52% y SRS = 28% ($p < 0,01$). A los dos años, las tasas de recurrencia que requirieron un segundo procedimiento fueron MVD = 22%, RFR = 74% y SRS = 31% ($p < 0,01$). El tiempo medio hasta el segundo procedimiento en meses fueron MVD = 26 ± 29, RFR = 59 ± 76 y SRS = 35 ± 25. El número medio de años sin dolor ajustados por calidad fueron MVD = 1,58, RFR = 2,28 y SRS = 0,99. Los cálculos de coste-efectividad fueron MVD = US\$ 31.800, RFR = US\$ 2.100 y SRS = US\$ 39.600 ($p < 0,001$). La SRS fue la opción menos coste-efectiva, ya que fue la técnica con la que un número mayor de pacientes tuvo que someterse a una segunda intervención y se tardó más tiempo en disminuir el dolor (139) (tabla 41).

El análisis de coste-efectividad publicado por Sikavanthan *et al.* de 2014 (140) se basó también en una revisión retrospectiva de historias clínicas y de la literatura, y se atribuyeron los costes de la aseguradora estadounidense Medicare. Se utilizaron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier a los datos extraídos de artículos clave para calcular los años de vida ajustados por calidad y la rentabilidad de cada procedimiento (140).

Se calculó que el coste medio ponderado de la intervención fue de US\$ 40.434, US\$ 38.062 y US\$ 3.910 para la MVD, la SRS y la RFR, respectivamente, en el año 2011 (140). El coste/AVAC se calculó en US\$ 4.931.100, US\$ 7.767.800 y US\$ 601.640 para la MVD, la SRS y la RFR, respectivamente. La MVD fue la intervención más coste-efectiva y más utilizada (tabla 41).

El último estudio económico incluido, publicado por Fransen *et al.* (141), comparó el coste de las cuatro intervenciones: la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, la MVD, la RFR y la compresión percutánea del ganglio de Gasser (PBC) considerando la duración y el coste de la estancia hospitalaria, del procedimiento, del material desechable y de otros recursos hospitalarios utilizados (141). Se compararon los costes con la eficacia inmediata y a largo plazo (>5 años) de las intervenciones. En este estudio (141) no hubo diferencia significativa en los resultados a largo plazo (>5 años) entre las diferentes técnicas, con una ratio de recurrencia del 25% a los 5-10 años después de la intervención para cualquiera de ellas. Sin embargo, se halló que la MVD, la PBC y la RFR permitieron un alivio inmediato del dolor, mientras que la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife tuvo un efecto más progresivo. Desde el punto de vista económico, las intervenciones percutáneas fueron más coste-efectivas que la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife (tabla 41).

El resultado de la valoración de la calidad metodológica de los estudios, evaluada con la herramienta “Instrumento para la Evaluación de la Calidad de los Análisis Económicos en la Evaluación de Tecnologías Sanitarias”, se muestra en el anexo 37 con puntuación 16/21, 10/21, 12/21 y 12/21 para las publicaciones (138-141), respectivamente. Los estudios se limitaron a investigar la perspectiva del pagador, y tres de ellos no presentaron análisis de sensibilidad para testar la solidez de los resultados, siendo estas sus principales limitaciones metodológicas. Presentaron adecuadamente las limitaciones y los conflictos de interés que se pudieran presentar.

Tabla 40. PICOD: descripción de la población, intervención, grupo de comparación, variables de resultados (outcomes) y diseño de los estudios económicos incluidos referidos a radiocirugía estereotáctica para el tratamiento de las neuralgias del trigémino fármaco

Descripción	Gandhoke <i>et al.</i> , 2019 (138)	Holland <i>et al.</i> , 2015 (139)	Sikavanthan <i>et al.</i> , 2014 (140)	Fransen <i>et al.</i> , 2012 (141)
Población	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Neuralgia del trigémino farmacorresistente	Neuralgia del trigémino farmacorresistente
Intervención	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife	Radiocirugía estereotáctica	Radiocirugía estereotáctica	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife
Comparación	Descompresión microvascular	Descompresión microvascular Rizotomía con radiofrecuencia percutánea	Descompresión microvascular Rizotomía con radiofrecuencia percutánea	Descompresión microvascular Rizotomía con radiofrecuencia Compresión percutánea del ganglio de Gasser
Variables de resultados (outcomes)	Costes de la intervención Costes debido a las complicaciones de la intervención Costes de la medicación	Coste total de la intervención Coste-efectividad	Coste medio ponderado de la intervención Coste por año de vida ajustado	Coste total de la intervención
Diseño del estudio	Coste-efectividad Markov	Revisión retrospectiva	Revisión retrospectiva de base de datos	Comparación de resultados de coste-efectividad
Calidad del estudio*	16/21	10/21	12/21	12/21

* La calidad del estudio fue evaluada con “Instrumento para la Evaluación de la Calidad de los Análisis Económicos en la Evaluación de Tecnologías Sanitarias”.

Tabla 41. Coste-efectividad de la radiocirugía estereotáctica en el tratamiento de las neuralgias del trigémino farmacorresistente

Referencia	Intervención	Coste medio	Efectividad
Gandhoke et al., 2019 (138)	GKRS	US\$ 8.073	12,75
	MVD	US\$ 19.362	13,68
Holland et al., 2015 (139)	SRS	US\$ 39.300	US\$ 39.600
	MVD	US\$ 50.100	US\$ 31.800
	RFR	US\$ 4.800	US\$ 2.100
Sikavanthan et al., 2014 (140)	SRS	US\$ 38.052	US\$ 7.767
	MVD	US\$ 40.434	US\$ 4.931
	RFR	US\$ 3.910	US\$ 601
Fransen et al., 2012 (141)	GKR	US\$ 4.787	NR
	MVD	US\$ 5.471-7.509	NR
	PBC	US\$ 1.502	NR

GKRS: Gamma Knife Radiosurgery; MVD: Microvascular Decompression; SRS: Stereotactic Radiosurgery; RFR: Radiofrequency rhizotomy; GKR: Gamma knife rhizotomy; PBC: Percutaneous Balloon Compression ; NR: no reportado.

7.5 Síntesis de resultados de eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia de la radiocirugía estereotáctica en neuralgias farmacorresistentes

Se ha realizado la valoración explícita de la calidad de la evidencia para cada variable relevante según los criterios GRADE (28). Se han proporcionado previamente sinopsis de la evidencia en tablas.

Los marcos EtD son una evolución de las tablas de la evidencia a la recomendación de GRADE en los que se dispone de tres secciones principales: formulación de la pregunta, evaluación de los criterios a evaluar y conclusiones alcanzadas.

Tabla 42. Marco de la evidencia a la decisión (EtD) de la neuralgia del glossofaríngeo

Formulación de la pregunta		
¿Debe incluirse la radiocirugía estereotáctica para el tratamiento de la neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente o refractaria al tratamiento farmacológico habitual en el Sistema Nacional de Salud en España?		
Pregunta detallada	Población:	Pacientes con diagnóstico de neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente o refractario al tratamiento farmacológico habitual
	Intervención:	Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife

Formulación de la pregunta		
	Comparación:	Sin comparador (8 estudios, incluyendo un metaanálisis)
	VARIABLES:	<p>Eficacia/efectividad</p> <p>Intensidad del dolor postintervención (BNI y otras escalas) (todos)</p> <p>Consumo de fármacos analgésicos postintervención (6 estudios)</p> <p>Seguridad</p> <p>Complicaciones derivadas de la intervención: alteraciones de la sensibilidad facial y alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado (todos)</p> <p>Eficiencia</p> <p>No se identificaron estudios económicos del uso de la radiocirugía estereotáctica en el control de la neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente.</p>
Ámbito de aplicación (contexto):	Nacional (España), hospitalario, unidad de radiocirugía gamma; abordaje multidisciplinario con neurólogos, neurocirujanos, planificadores y gestores sanitarios hospitalarios	
Perspectiva:	Sistema Nacional de Salud	
Subgrupos:	Pacientes con neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente	
Antecedentes:	<p>La neuralgia del glossofaríngeo es una entidad infrecuente que consiste en un dolor breve, unilateral, punzante, abrupto en el inicio y la terminación, en distribuciones no solo del nervio glossofaríngeo, sino también de las ramas auricular y faríngea del nervio vago. El dolor se experimenta en el oído, la base de la lengua, la fosa amigdalina o debajo del ángulo de la mandíbula. Suele desencadenarse con la deglución, el habla o la tos, y puede remitir y recurrir (142).</p> <p>La incidencia anual estimada es de 0,7 casos por 100.000 habitantes. La mayoría son de tipo clásico (por compresión neurovascular), pero a veces se encuentra una enfermedad subyacente (neuralgia glossofaríngea secundaria) (142).</p> <p>Son beneficiosos los mismos fármacos utilizados para tratar la neuralgia del trigémino, como los medicamentos anticonvulsivos (carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina o fenitoína), el baclofeno y los antidepresivos tricíclicos.</p> <p>En algunos casos, el recurso terapéutico para conseguir un alivio permanente es recurrir a la cirugía (143). Consiste en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la descompresión vascular microquirúrgica, que es el tratamiento de elección. En el 75% de los casos se evidencia una compresión vascular del nervio a nivel de la entrada de las raíces al bulbo; - la termorrizotomía percutánea a través del foramen yugular es de difícil realización y puede dejar secuelas. <p>Actualmente se considera que la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife podría ser una buena opción para pacientes con dolor refractario al manejo médico debido a resultados iniciales de eficacia y seguridad alentadores (143).</p> <p>La síntesis que se describe a continuación corresponde a la información derivada de una revisión sistemática de la literatura por la que se seleccionaron un total de 8 artículos relativos a la eficacia, la efectividad y la seguridad de la radioterapia estereotáctica en el tratamiento de la neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente para valorar la solidez de la evidencia científica actualmente disponible.</p>	

Formulación de la pregunta		
<p>Problema:</p> <p>¿Es el problema una prioridad?</p>	<p>0 No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 No</p> <p>X Probablemente no</p> <p>0 Probablemente sí</p> <p>0 Sí</p>	<p>Evidencia:</p> <p>La descompresión microvascular históricamente ha mostrado buenos resultados (un 90% de los pacientes tienen un pronóstico favorable) (143).</p> <p>Igualmente, el tratamiento percutáneo es de gran utilidad (143).</p> <p>Por lo general, la neuralgia del glosofaríngeo tiene un buen pronóstico con adecuado manejo y selección de los pacientes para tratamiento quirúrgico o percutáneo (143).</p> <p>Información adicional:</p>
<p>Efectos esperados deseables:</p> <p>¿Qué importancia tienen los efectos deseables esperados?</p>	<p>0 No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 Trivial</p> <p>0 Pequeña</p> <p>X Moderada</p> <p>0 Grande</p>	<p>Evidencia:</p> <p>De media a baja –</p> <p>Información adicional:</p> <p>Dolor</p> <p>Tasa de alivio del dolor a corto plazo (≤ 3 meses postintervención): más alta después de la SN (94%) y más baja después de la SRS (80%) (80).</p> <p>Tasa de alivio del dolor a largo plazo (> 3 meses postintervención): más alta después de la SN (96%) y más baja después de la SRS (82%) con diferencias significativas para todos los resultados (80).</p> <p>Hasta el 100% de los pacientes (n = 5) lograron alivio del dolor (109).</p> <p>Consumo de fármacos</p> <p>Entre un 60% (n = 5) (114) y un 80,9% (n = 22) (86) de los pacientes no necesitaron medicamentos para tratar el dolor.</p>
<p>Efectos esperados no deseables:</p> <p>¿Qué importancia tienen los efectos indeseables esperados?</p>	<p>0 No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 Grande</p> <p>0 Moderada</p> <p>X Pequeña</p> <p>0 Trivial</p>	<p>Evidencia:</p> <p>Baja.</p> <p>Información adicional:</p> <p>La radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife se asoció a alteraciones transitorias, leves y poco frecuentes (o ausentes) de la sensibilidad facial. Parestesias (86) e hiperestesias (98) en la zona de irradiación aparecieron en uno (86) o dos (98) pacientes.</p> <p>Comparado con la MVD, la tasa de complicaciones postoperatorias fue más alta después de la MVD (RI, 26%; IC 95%, 16%-38%) y más baja después de la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife (RI, 0%; IC 95%, 0%-4%) (80).</p>
<p>Certeza de la evidencia:</p> <p>¿Cuál es el grado de certidumbre global de la evidencia sobre la evidencia obtenida?</p>	<p>0 No hay estudios incluidos</p> <p>0 Muy bajo</p> <p>X Bajo</p> <p>0 Moderado</p> <p>0 Alto</p>	<p>Evidencia:</p> <p>De media a baja.</p> <p>Información adicional:</p> <p>La calidad de la evidencia es media para sustentar la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife en el tratamiento de la neuralgia del glosofaríngeo farmacoresistente (8 estudios observacionales con tamaños de la muestra pequeños, descriptivos de casos/cohortes, sin grupo comparador).</p> <p>En muestras pequeñas de pacientes, la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife ha demostrado eficacia en el alivio del dolor en hasta un 81% tras la intervención y durante al menos 5 años en un 90,5% de los pacientes.</p> <p>En muestras pequeñas de pacientes, la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife ha implicado una disminución en el consumo de fármacos para el control de los diferentes síntomas.</p>

Formulación de la pregunta		
<p>Importancia de las variables consideradas:</p> <p>¿Existe incertidumbre en la valoración de los pacientes de los desenlaces de interés?</p>	<p>X Importante incertidumbre</p> <p>0 Posiblemente incertidumbre importante</p> <p>0 Es probable que no haya ninguna incertidumbre importante</p> <p>0 No existe incertidumbre</p>	<p>Evidencia:</p> <p>No se dispone de evidencia suficiente.</p> <p>Información adicional:</p> <p>Existe incertidumbre importante sobre la variabilidad en el valor que las personas dan a los resultados principales, incluidos los efectos adversos, la carga de la radioterapia estereotáctica y los resultados posteriores al tratamiento quirúrgico derivado de la radiocirugía estereotáctica para el control de la neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente. No se han identificado estudios ni se han incluido variables para establecer la perspectiva del paciente (ejemplo: preferencias, satisfacción).</p> <p>No se ha investigado la actitud de las personas ante los efectos no deseados (cuál es su aversión hacia el riesgo) ni ante los efectos deseados (hasta qué punto asumen riesgos).</p>
<p>Balace de efectos:</p> <p>¿El equilibrio entre los efectos deseados y no deseados está a favor de la intervención o la comparación?</p>	<p>x No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 Favorece la comparación</p> <p>0 Probablemente favorece la comparación</p> <p>0 No favorece la intervención ni la comparación</p> <p>0 Probablemente favorece la intervención</p> <p>0 Favorece la intervención</p>	<p>Evidencia:</p> <p>De media a baja (los estudios tienen tamaños de la muestra pequeños con pocos detalles sobre cómo se estableció dicho tamaño).</p> <p>Información adicional:</p>
<p>Uso de recursos:</p> <p>¿Qué magnitud de recursos (costes) son necesarios?</p>	<p>X No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 Grandes costes</p> <p>0 Costes moderados</p> <p>0 Costes insignificantes o pequeños ahorros</p> <p>0 Ahorros moderados</p> <p>0 Grandes ahorros</p>	<p>Evidencia:</p> <p>No hay evidencia disponible para establecer las diferencias en el uso de recursos con radiocirugía estereotáctica frente a otras opciones quirúrgicas en el tratamiento de la neuralgia del glossofaríngeo.</p> <p>Información adicional:</p>
<p>Calidad de la evidencia de uso de recursos y costes y relación coste-efectividad:</p> <p>¿Qué certeza hay sobre la evidencia de los costes?</p>	<p>X No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 Favorece la comparación</p> <p>0 Probablemente favorece la comparación</p> <p>0 No favorece la comparación ni la intervención</p> <p>0 Probablemente favorece la intervención</p> <p>0 Favorece la intervención</p>	<p>Evidencia:</p> <p>No hay evidencia disponible para establecer el coste-efectividad de la radiocirugía estereotáctica frente a otras opciones quirúrgicas en el tratamiento de la neuralgia del glossofaríngeo.</p> <p>Información adicional:</p>

Formulación de la pregunta		
<p>Equidad:</p> <p>¿Cuál es el impacto de la equidad en salud?</p>	<p><input type="radio"/> No sabe</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> Reducido</p> <p><input type="radio"/> Probablemente reducido</p> <p><input type="radio"/> Ningún impacto</p> <p><input checked="" type="radio"/> Probablemente un aumento</p> <p><input type="radio"/> Aumento</p>	<p>Evidencia:</p> <p>La evidencia disponible es insuficiente para establecer el impacto sobre la equidad en el Sistema Nacional de Salud y la sociedad.</p> <p>Información adicional:</p> <p>No obstante, en caso de que la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife sea financiada y se recomiende su indicación en la neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente, será una alternativa quirúrgica mínimamente invasiva a la que podrán optar los pacientes con este diagnóstico, probablemente acelerando la resolución de su enfermedad con eventos adversos asumibles frente a otras alternativas más invasivas.</p>
<p>Aceptabilidad:</p> <p>¿La intervención es aceptada por los principales agentes implicados?</p>	<p><input checked="" type="radio"/> No se sabe</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente sí</p> <p><input type="radio"/> Sí</p>	<p>Evidencia:</p> <p>La evidencia disponible es insuficiente para establecer la aceptabilidad de la intervención entre los agentes implicados.</p> <p>Información adicional:</p>
<p>Aplicabilidad:</p> <p>¿Es factible la implementación de la intervención?</p>	<p><input checked="" type="radio"/> No se sabe</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente sí</p> <p><input type="radio"/> Sí</p>	<p>Evidencia:</p> <p>La evidencia disponible es insuficiente para establecer la aplicabilidad en el Sistema Nacional de Salud y la sociedad de la radiocirugía estereotáctica para la neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente.</p> <p>Información adicional:</p>
<p>Otros criterios considerados:</p> <p>Influencia de aspectos relevantes relacionados con la tecnología (éticos, relacionados con la autonomía)</p>	<p><input checked="" type="radio"/> No se sabe</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> Trivial</p> <p><input type="radio"/> Pequeña</p> <p><input type="radio"/> Moderada</p> <p><input type="radio"/> Grande</p>	<p>Evidencia:</p> <p>No se ha evaluado esta dimensión.</p> <p>Información adicional:</p>
Conclusiones		
<p>Recomendación:</p> <p>Recomendación detallada sobre la aplicación de la técnica</p>	<p><input type="radio"/> Plena inclusión</p> <p><input type="radio"/> Plena exclusión</p> <p><input type="radio"/> Inclusión vinculada a estudio de monitorización de técnicas, tecnologías y procedimientos</p> <p><input checked="" type="radio"/> Posponer decisión</p> <p><input type="radio"/> No inclusión</p> <p><input type="radio"/> Evaluación adicional sobre el impacto de la decisión</p>	

Formulación de la pregunta	
<p>Justificación:</p> <p>Justificación detallada de la recomendación</p>	<p>Existe incertidumbre sobre los efectos de la intervención. La calidad de la evidencia es media o baja en relación con los efectos deseados y no deseados (número escaso de estudios clínicos realizados, tamaños de la muestra pequeños sin grupo comparador que dificultan la extrapolación de hallazgos, así como la valoración del beneficio en salud a obtener frente a otras alternativas).</p> <p>La investigación futura ofrece la posibilidad de reducir la incertidumbre existente a un coste razonable (población muy concreta de pacientes).</p> <p>Es posible que el beneficio potencial de reducir la incertidumbre supere los riesgos y costes potenciales de utilizar o no utilizar la radiocirugía estereotáctica en pacientes con neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente sobre la base de la evidencia actual disponible.</p>
<p>Implementación:</p> <p>Consideraciones sobre la aplicación de la recomendación</p>	<p>Actualmente, la radiocirugía estereotáctica requiere un equipo multidisciplinario de especialistas con una formación específica en la materia, su colaboración en una misma unidad y los medios tecnológicos necesarios que deben garantizarse en el centro sanitario en el que se proponga su implementación.</p> <p>Es recomendable la elaboración y adopción de protocolos de selección, derivación y evaluación de los pacientes con neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente que podrían beneficiarse de radiocirugía estereotáctica.</p>
<p>Seguimiento y evaluación:</p> <p>Pertinencia sobre el seguimiento y/o la evaluación de la decisión</p>	<p>Hay incertidumbre sobre la duración de la respuesta, los posibles eventos adversos de la intervención, la recaída de la neuralgia o la probabilidad de éxito de subsecuentes intervenciones, sean quirúrgicas, farmacológicas o no farmacológicas, o una combinación de ellas. Estos aspectos deberían monitorizarse.</p> <p>Los pacientes deben seguir un proceso de toma de decisiones debidamente informado (intervención quirúrgica vs. no intervención; intervención quirúrgica mínimamente invasiva vs. intervención quirúrgica invasiva).</p> <p>Debe reforzarse la notificación espontánea (proceso de vigilancia activa) de eventos adversos, así como de recaídas del temblor, en el ámbito local y nacional.</p> <p>Debe documentarse el tiempo a la respuesta, y su duración, postintervención.</p>
<p>Prioridades de investigación</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Efectividad y seguridad de la radiocirugía estereotáctica frente a otros procedimientos quirúrgicos estándares, por subgrupos de pacientes con neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente, asociada o no a intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en diferentes horizontes temporales (p. ej., corto y largo plazo). • Diseños multicéntricos para aumentar la potencia de los estudios de eficacia/efectividad-seguridad • Perspectiva de los pacientes: preferencias, satisfacción por la radiocirugía estereotáctica frente a otro procedimiento quirúrgico • Coste-efectividad de la radiocirugía estereotáctica frente a otros procedimientos quirúrgicos estándares con un horizonte temporal de toda la vida del paciente con neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente, desde la perspectiva social y del Sistema Nacional de Salud • La creación de un registro facilitaría la recopilación de datos clínicos, epidemiológicos y de usos de recursos en este colectivo de pacientes tributarios de radiocirugía estereotáctica, particularmente por tratarse de una patología de baja frecuencia en la población. • Es necesaria la adopción de criterios y protocolos consensuados de indicación de radiocirugía estereotáctica en pacientes con neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente.

BNI: Instituto Neurológico Barrow.

Tabla 43. Marco de la evidencia a la decisión (EtD) de la neuralgia del trigémino

Formulación de la pregunta		
¿Debe incluirse la radiocirugía estereotáctica para el tratamiento de la neuralgia del trigémino farmacorresistente o refractaria al tratamiento farmacológico habitual en el Sistema Nacional de Salud en España?		
Pregunta detallada	Población	Pacientes con diagnóstico de neuralgia del trigémino farmacorresistente o refractario al tratamiento farmacológico habitual
	Intervención:	<p>Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC): 11 estudios observacionales</p> <p>Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife: 28 estudios observacionales</p> <p>Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC) o con Gamma Knife: 2 metaanálisis (79, 81) y 10 estudios clínicos (1 estudio clínico aleatorizado y 9 estudios observacionales)</p>
	Comparación:	<p>Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC): sin comparador (11 estudios)</p> <p>Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife sin comparador (28 estudios)</p> <p>Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC) o con Gamma Knife: con comparador MVD (12 estudios)</p>

Formulación de la pregunta

¿Debe incluirse la radiocirugía estereotáctica para el tratamiento de la neuralgia del trigémino farmacorresistente o refractaria al tratamiento farmacológico habitual en el Sistema Nacional de Salud en España?

	Variables:	<p>Eficacia/efectividad</p> <p>Intensidad del dolor postintervención (BNI y otras escalas) (48 estudios)</p> <p>Sensibilidad facial (3 estudios)</p> <p>Consumo de fármacos analgésicos postintervención (3 estudios)</p> <p>Satisfacción del paciente con el tratamiento (3 estudios)</p> <p>Calidad de vida (3 estudios)</p> <p>Funcionalidad o discapacidad (1 estudio).</p> <p>Seguridad</p> <p>Complicaciones derivadas de la intervención y eventos adversos: alteraciones de la sensibilidad facial,</p> <p>alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado (todos)</p> <p>complicaciones mecánicas, infecciosas, vasculares</p> <p>Eficiencia</p> <p>Se incluyeron cuatro evaluaciones económicas.</p> <p>Un análisis de coste-efectividad (Gandhoke et al., 2019) basado en un modelo de Markov que comparó los costes de la intervención, costes debido a las complicaciones de la intervención y costes de la medicación entre la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife y la MVD en el tratamiento de la neuralgia del trigémino.</p> <p>Otros dos análisis de coste-efectividad (139, 140) en pacientes con neuralgia del trigémino comparando la radiocirugía estereotáctica con la MVD o con la rizotomía con radiofrecuencia percutánea (RFR).</p> <p>Y un último estudio económico (141) que comparó el coste de las cuatro intervenciones: la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife, la MVD, la RFR y la compresión percutánea del ganglio de Gasser (PBC) considerando la duración y el coste de la estancia hospitalaria, del procedimiento, del material desechable y de otros recursos hospitalarios utilizados.</p>
Ámbito de aplicación (contexto):		Nacional (España), hospitalario, unidad de radiocirugía gamma; abordaje multidisciplinario con neurólogos, neurocirujanos, planificadores y gestores sanitarios hospitalarios
Perspectiva:		Sistema Nacional de Salud
Subgrupos:		Pacientes con neuralgia del trigémino farmacorresistente

Formulación de la pregunta

¿Debe incluirse la radiocirugía estereotáctica para el tratamiento de la neuralgia del trigémino farmacorresistente o refractaria al tratamiento farmacológico habitual en el Sistema Nacional de Salud en España?

<p>Antecedentes:</p>	<p>La neuralgia del trigémino es el tipo de dolor facial más frecuente. Tiene una prevalencia de 4-13 casos por 100.000 habitantes, según diferentes estudios epidemiológicos (144).</p> <p>Se asocia a una disminución de la calidad de vida y supone un impacto sobre la capacidad laboral en un 34% de los pacientes. Con frecuencia, estos pacientes presentan síndromes depresivos reactivos al dolor refractario (144).</p> <p>Es más habitual entre los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple (incidencia del 1%-2%) (144).</p> <p>El fármaco más utilizado es la carbamazepina, por su demostrada eficacia. Otras opciones son la lamotrigina, el topiramato, el baclofeno y otros antiepilépticos (144).</p> <p>Cuando falla el tratamiento médico, debe considerarse la cirugía y se puede optar por el procedimiento abierto o por técnicas percutáneas mínimamente invasivas (144).</p> <p>En la mayoría de los centros, los pacientes jóvenes y en buena condición física con compresión vascular objetivada en pruebas de imagen suelen ser candidatos a microdescompresión vascular, mientras que en los pacientes ancianos o con factores que implican alto riesgo quirúrgico se opta por las técnicas de rizotomía percutáneas (144).</p> <p>Entre las técnicas ablativas se incluyen la mayoría de las percutáneas, como la compresión con balón del ganglio de Gasser, la rizolisis con glicerol y la rizotomía o termocoagulación por radiofrecuencia, y la radiocirugía estereotáctica (con Gamma Knife o con acelerador lineal), técnica que se viene utilizando de forma cada vez más frecuente en los últimos años (144).</p> <p>La diferencia de la radiocirugía respecto a las demás técnicas es que el alivio sintomático no es inmediato, sino que aparece unas 2 semanas después del inicio del tratamiento (144).</p> <p>Por otro lado, también consigue mejoría en un 80% de los casos. Es una de las técnicas más adecuadas en pacientes ancianos o con enfermedad que contraindica el tratamiento quirúrgico, dado el bajo riesgo de complicaciones (144).</p> <p>La síntesis que se describe a continuación corresponde a la información derivada de una revisión sistemática de la literatura por la que se seleccionaron un total de 47 artículos relativos a la eficacia, efectividad y seguridad, así como 4 estudios económicos de la radioterapia estereotáctica en el tratamiento de la neuralgia del trigémino farmacorresistente para valorar la solidez de la evidencia científica actualmente disponible.</p>	
<p>Problema:</p> <p>¿Es el problema una prioridad?</p>	<p>0 No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 No</p> <p>0 Probablemente no</p> <p>x Probablemente sí</p> <p>0 Sí</p>	<p>Evidencia:</p> <p>Si bien existen procedimientos neuroquirúrgicos que producen alivio sintomático entre el 80% y el 90% de los casos (descompresión microvascular y técnicas ablativas percutáneas), las tasas de recurrencia del dolor son elevadas, especialmente entre las técnicas ablativas: del 20%-30% después de un periodo de 2 años. Entre las complicaciones se describen episodios de bradicardia o asistolia intraoperatoria, hipoestesia facial, paresia del músculo masetero y anestesia dolorosa. Entre las técnicas percutáneas como la radiofrecuencia, y en especial de la termocoagulación por radiofrecuencia, la tendencia a la recidiva también es elevada llegando a ser superior al 60% a los 2 años, en algunas series (144).</p> <p>Información adicional:</p>

Efectos esperados deseables:	0 No se sabe	Evidencia:
¿Qué importancia tienen los efectos deseables esperados?	0 Varía	Media-baja.
	0 Trivial	Información adicional:
	0 Pequeña	Radiocirugía estereotáctica vs. MVD
	X Moderada	Dolor
	0 Grande	En pacientes tratados neuroquirúrgicamente por primera vez, en comparación con la MVD, la SRS se asoció a tasas más bajas de ausencia de dolor a corto plazo (≤ 3 meses postintervención) (OR = 0,16; $p < 0,001$). A largo plazo (> 3 meses postintervención) (OR = 0,31; $p < 0,001$), hubo más recurrencia del dolor (OR = 2,28; $p = 0,003$) con la SRS que con la MVD (metaanálisis) (79).
		En pacientes tratados neuroquirúrgicamente previamente, la tasa de éxito inicial con la MVD fue de un 96%, frente a la SRS, que fue de un 71,8%.
		Con la duración cada vez mayor del seguimiento (5 años), un número creciente de pacientes experimentaron recurrencia en ambos grupos. La significación estadística de la diferencia en la tasa de ausencia de dolor entre las dos intervenciones se redujo con el transcurso del tiempo (metaanálisis) (79).
		A los 2 años de seguimiento, había alivio completo del dolor en un 83% de los pacientes con la MVD frente a un 25% con la SRS (un 9% vs. un 17% no tuvieron alivio, respectivamente). La tasa de recurrencia (un 0,45% frente a un 0,9%) fue similar entre los 2 grupos (ensayo clínico) (82).
		Tasas de recurrencia del dolor fueron más altas y más tempranas con la SRS con Gamma Knife comparada con la MVD (129).
		Consumo de fármacos
		Entre el 96,2% y el 96,6% de los pacientes no necesitaron medicamentos tras un año de la intervención con la SRS con Gamma Knife y la MVD, respectivamente (97).
		Radiocirugía estereotáctica LINAC
		Dolor
		El 90% de los pacientes tuvieron alivio completo del dolor tras la intervención, con o sin el uso de medicamentos. En $> 50\%$ de los pacientes el alivio completo del dolor, con o sin medicación, se mantuvo a los 3 años de la intervención (92) (123).
		Sensibilidad facial
		Un 83% de los pacientes ($n = 25$) refería mejoría de las alteraciones de la sensibilidad facial a los 28 meses tras la intervención (137).
		Satisfacción
		Un 86,5% de los pacientes estaban satisfechos con la intervención (92).
		Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife
		Dolor
		Un 85% de los pacientes consiguieron un alivio completo del dolor tras la intervención con o sin el uso de medicamentos. El alivio completo del dolor en $> 80\%$ de los pacientes se observó tras 2, 3 y 4 años de la intervención, y un 50%-65% de los pacientes tuvieron un alivio del dolor con o sin medicación a los 5 y 10 años de la intervención.
		Funcionalidad
		La funcionalidad de los pacientes mejoró significativamente tras la intervención.
		Calidad de vida
		Aumento en la calidad de vida de los pacientes con diferentes escalas (SF-36, EQ-5D y PHQ-9), y en distintos dominios: función y rol físico, función social, rol emocional, salud mental.
		Sensibilidad facial

Formulación de la pregunta

¿Debe incluirse la radiocirugía estereotáctica para el tratamiento de la neuralgia del trigémino farmacorresistente o refractaria al tratamiento farmacológico habitual en el Sistema Nacional de Salud en España?

		<p>Un 5,98% de los pacientes mejoraron de la sensibilidad facial tras la intervención.</p> <p>Satisfacción con el tratamiento</p> <p>Un 51,8% de los pacientes tenían satisfacción excelente o buena con el tratamiento.</p> <p>Consumo de fármacos</p> <p>Un 25%-70% de los pacientes necesitaron medicamentos para aliviar el dolor.</p> <p>Un 73% de los pacientes redujeron las dosis de medicamentos tras la intervención.</p>
<p>Efectos esperados no deseables:</p> <p>¿Qué importancia tienen los efectos indeseables esperados?</p>	<p>0 No se sabe</p> <p>0 Varía</p> <p>0 Grande</p> <p>X Moderada</p> <p>0 Pequeña</p> <p>0 Trivial</p>	<p>Evidencia:</p> <p>Media-baja.</p> <p>Información adicional:</p> <p>Radiocirugía estereotáctica vs. MVD</p> <p>Entumecimiento facial: 11%-40% tras la SRS vs. 2%-20% tras la MVD.</p> <p>Pérdida del reflejo corneal, más frecuente tras la SRS vs. la MVD.</p> <p>Parálisis facial o debilidad mandibular, más frecuente tras la MVD vs. la SRS.</p> <p>Complicaciones más graves (meningitis química, fuga del líquido cerebrospinal o infecciones), exclusivamente tras la MVD.</p> <p>Radiocirugía estereotáctica LINAC</p> <p>Un 6%-36% de los pacientes sufrieron alteraciones sensoriales tras la intervención, principalmente entumecimiento facial.</p> <p>Casos puntuales de pérdida de reflejo corneal, edema del tronco encefálico o déficit neurológico.</p> <p>Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife</p> <p>Un 5%-50% de los pacientes sufrieron alteraciones sensoriales (entumecimiento facial) tras la intervención.</p> <p>Alteraciones motoras tras la intervención (1 paciente sufrió espasmos paroxísticos del músculo temporal) se reportaron en un solo estudio.</p> <p>Se observó un caso de aneurisma y un caso de necrosis debido a la radiación.</p>

Formulación de la pregunta

¿Debe incluirse la radiocirugía estereotáctica para el tratamiento de la neuralgia del trigémino farmacorresistente o refractaria al tratamiento farmacológico habitual en el Sistema Nacional de Salud en España?

<p>Certeza de la evidencia:</p> <p>¿Cuál es el grado de certidumbre global de la evidencia sobre la evidencia obtenida?</p>	<p>0 No hay estudios incluidos</p> <p>0 Muy bajo</p> <p>0 Bajo</p> <p>X Moderado</p> <p>0 Alto</p>	<p>Evidencia:</p> <p>De media a baja (metaanálisis con una sola intervención comparada [MVD] y diversos estudios observacionales sobre la SRS sin comparadores).</p> <p>Información adicional:</p> <p>La calidad de la evidencia es media para la eficacia demostrada para la SRS frente a la MVD en el alivio del dolor en neuralgia del trigémino farmacorresistente, siendo la eficacia significativamente superior para la MVD.</p> <p>La calidad de la evidencia es baja para la reducción en el consumo de fármacos analgésicos (y otros indicados para el alivio del dolor) para la SRS con Gamma Knife y la MVD.</p> <p>La calidad de la evidencia es media-baja para la eficacia de la SRS LINAC en el alivio del dolor tras la intervención y durante al menos 3 años</p> <p>La calidad de la evidencia es baja para la seguridad de la radiocirugía estereotáctica LINAC, siendo la principal complicación la aparición de entumecimiento facial en menos de un 40% de los pacientes.</p> <p>La calidad de la evidencia es media para la eficacia demostrada para la SRS con Gamma Knife en el alivio del dolor por neuralgia del trigémino farmacorresistente.</p> <p>La calidad de la evidencia es baja para la SRS con Gamma Knife en la mejora de la funcionalidad de los pacientes.</p> <p>La calidad de la evidencia es baja para la SRS con Gamma Knife en la mejora de la calidad de vida de los pacientes tras 3 meses de la intervención y hasta 4 años después de la misma.</p> <p>La calidad de la evidencia es baja para la SRS con Gamma Knife en la mejora de la sensibilidad facial.</p> <p>La calidad de la evidencia es baja para la SRS con Gamma Knife en la satisfacción alta de los pacientes con la intervención.</p> <p>La calidad de la evidencia es media-baja para la seguridad de la SRS con Gamma Knife con complicaciones y eventos adversos infrecuentes.</p>
<p>Importancia de las variables consideradas:</p> <p>¿Existe incertidumbre en la valoración de los pacientes de los desenlaces de interés?</p>	<p>0 Importante incertidumbre</p> <p>X Posiblemente incertidumbre importante</p> <p>0 Es probable que no haya ninguna incertidumbre importante</p> <p>0 No existe incertidumbre</p>	<p>Evidencia:</p> <p>Baja.</p> <p>Información adicional:</p> <p>Si bien hay evidencia sobre la satisfacción alta de porcentajes elevados de pacientes con la SRS estereotáctica, existe incertidumbre sobre la variabilidad en el valor que las personas dan a los resultados principales, incluidos los efectos adversos, la carga de la radiocirugía estereotáctica y los resultados posteriores al tratamiento derivado de la radiocirugía estereotáctica para el control de la neuralgia del trigémino farmacorresistente.</p> <p>No se ha investigado la actitud de las personas ante los efectos no deseados (cuál es su aversión hacia el riesgo) ni ante los efectos deseados (hasta qué punto asumen riesgos).</p>

Formulación de la pregunta

¿Debe incluirse la radiocirugía estereotáctica para el tratamiento de la neuralgia del trigémino farmacorresistente o refractaria al tratamiento farmacológico habitual en el Sistema Nacional de Salud en España?

<p>Balance de efectos:</p> <p>¿El equilibrio entre los efectos deseados y no deseados está a favor de la intervención o la comparación?</p>	<p><input type="radio"/> No se sabe</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> Favorece la comparación</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación</p> <p><input checked="" type="radio"/> No favorece la intervención ni la comparación</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención</p> <p><input type="radio"/> Favorece la intervención</p>	<p>Evidencia:</p> <p>Media.</p> <p>Información adicional:</p> <p>Los estudios que comparan la eficacia de la SRS con la MVD en el alivio del dolor en la neuralgia del trigémino farmacorresistente favorecen a la MVD, con tasas más altas de resolución completa del dolor, duración más prolongada del alivio y tasas de recurrencia menores.</p> <p>Sin embargo, las complicaciones son más frecuentes y de mayor gravedad con la MVD comparada con la SRS.</p>
<p>Uso de recursos:</p> <p>¿Qué magnitud de recursos (costes) son necesarios?</p>	<p><input type="radio"/> No se sabe</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> Grandes costes</p> <p><input checked="" type="radio"/> Costes moderados</p> <p><input type="radio"/> Costes insignificantes o pequeños ahorros</p> <p><input type="radio"/> Ahorros moderados</p> <p><input type="radio"/> Grandes ahorros</p>	<p>Evidencia:</p> <p>Media-baja (estudios económicos americanos, escasamente extrapolables al entorno europeo).</p> <p>Información adicional:</p> <p>En uno de los estudios incluidos, el coste medio ponderado de la intervención fue de US\$ 40.434, US\$ 38.062 y US\$ 3.910 para MVD, SRS y RFR, respectivamente en el año 2011. El coste/AVAC se calculó en US\$ 4.931.100, US\$ 7.767.800 y US\$ 601.640 para MVD, SRS y RFR, respectivamente (140).</p> <p>En otro de los estudios económicos incluidos, se halló que el coste total de cada procedimiento fue MVD = US\$ 50.100 ± 9.600, RFR = US\$ 4.700 ± 2.200 y SRS = US\$ 39.300 ± 6.000 (p < 0,001) considerando reducción del dolor facial, del adormecimiento, costes y necesidad de una nueva intervención y coste de la intervención. Los cálculos de coste-efectividad fueron MVD = US\$ 31.800, RFR = US\$ 2.100 y SRS = US\$ 39.600 (p < 0,001) (139).</p> <p>En general, la descripción de los recursos sanitarios utilizados con cada intervención es escasa en los estudios económicos incluidos.</p>
<p>Calidad de la evidencia de uso de recursos y costes y relación coste-efectividad:</p> <p>¿Qué certeza hay sobre la evidencia de los costes?</p>	<p><input checked="" type="radio"/> No se sabe</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> Favorece la comparación</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación</p> <p><input type="radio"/> No favorece la comparación ni la intervención</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención</p> <p><input type="radio"/> Favorece la intervención</p>	<p>Evidencia:</p> <p>Media-baja (una sola perspectiva investigada: pagador; faltan análisis de sensibilidad en tres estudios económicos).</p> <p>Información adicional:</p> <p>Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife frente a la MVD en el tratamiento de la neuralgia del trigémino farmacorresistente: coste más alto y más efectividad para la MVD debido a la duración más prolongada de sus beneficios en salud. La MVD fue coste-efectiva en el 70% de las iteraciones del modelo de coste-efectividad (umbral: US\$ 50.000/AVAC) (138).</p> <p>Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife frente a la MVD o rizotomía con radiofrecuencia percutánea: la SRS con Gamma Knife fue la opción menos coste-efectiva, ya que fue la técnica con la que un número mayor de pacientes tuvo que someterse a una segunda intervención y se tardó más tiempo en disminuir el dolor (139, 140).</p> <p>Radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife frente a la MVD, la RFR y la compresión percutánea del ganglio de Gasser (PBC): la MVD, la PBC y la RFR permitieron un alivio inmediato del dolor, mientras que radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife tuvo un efecto más progresivo. La ratio de recurrencia fue del 25% a los 5-10 años después de la intervención para cualquiera de ellas. Las intervenciones percutáneas fueron más coste-efectivas que la MVD y la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife (141).</p>

Formulación de la pregunta

¿Debe incluirse la radiocirugía estereotáctica para el tratamiento de la neuralgia del trigémino farmacorresistente o refractaria al tratamiento farmacológico habitual en el Sistema Nacional de Salud en España?

<p>Equidad:</p> <p>¿Cuál es el impacto de la equidad en salud?</p>	<p><input type="radio"/> No sabe</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> Reducido</p> <p><input type="radio"/> Probablemente reducido</p> <p><input type="radio"/> Ningún impacto</p> <p><input checked="" type="radio"/> Probablemente un aumento</p> <p><input type="radio"/> Aumento</p>	<p>Evidencia:</p> <p>La evidencia disponible es insuficiente para establecer el impacto sobre la equidad en el Sistema Nacional de Salud y la sociedad.</p> <p>No obstante, en caso de que la radiocirugía estereotáctica con Gamma Knife sea financiada y se recomiende su indicación en la neuralgia del trigémino farmacorresistente, será una alternativa quirúrgica mínimamente invasiva a la que podrán optar los pacientes con este diagnóstico, probablemente acelerando la resolución de su enfermedad con eventos adversos asumibles frente a otras alternativas más invasivas, particularmente aquellos individuos con riesgo quirúrgico más alto para una intervención quirúrgica invasiva, contraindicaciones, y los ancianos.</p> <p>Información adicional:</p>
<p>Aceptabilidad:</p> <p>¿La intervención es aceptada por los principales agentes implicados?</p>	<p><input checked="" type="radio"/> No se sabe</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente sí</p> <p><input type="radio"/> Sí</p>	<p>Evidencia:</p> <p>La evidencia disponible es insuficiente para establecer la aceptabilidad de la radiocirugía estereotáctica para el tratamiento de la neuralgia del trigémino farmacorresistente entre los agentes implicados.</p> <p>Información adicional:</p> <p>No obstante, existen contribuciones de expertos indicando que, cuanto más temprana sea la indicación de radiocirugía, mejores serán los resultados en salud conseguidos para el paciente (145).</p>
<p>Aplicabilidad:</p> <p>¿Es factible la implementación de la intervención?</p>	<p><input checked="" type="radio"/> No se sabe</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente sí</p> <p><input type="radio"/> Sí</p>	<p>Evidencia:</p> <p>La evidencia disponible es insuficiente para establecer la aplicabilidad en el Sistema Nacional de Salud y la sociedad de la radiocirugía estereotáctica para la neuralgia del trigémino farmacorresistente.</p> <p>Información adicional:</p> <p>No obstante, expertos indican que la radiocirugía estereotáctica es una técnica en creciente uso en la práctica médica, por lo que su implementación parecería factible (144).</p>
<p>Otros criterios considerados:</p> <p>Influencia de aspectos relevantes relacionados con la tecnología (éticos, relacionados con la autonomía)</p>	<p><input checked="" type="radio"/> No se sabe</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> Trivial</p> <p><input type="radio"/> Pequeña</p> <p><input type="radio"/> Moderada</p> <p><input type="radio"/> Grande</p>	<p>Evidencia:</p> <p>No se ha evaluado específicamente esta dimensión.</p> <p>Información adicional:</p>
<p>Conclusiones</p>		
<p>Recomendación:</p> <p>Recomendación detallada sobre la aplicación de la técnica</p>	<p><input type="radio"/> Plena inclusión</p> <p><input type="radio"/> Plena exclusión</p> <p><input checked="" type="radio"/> Inclusión vinculada a estudio de monitorización de técnicas, tecnologías y procedimientos</p> <p><input type="radio"/> Posponer decisión</p> <p><input type="radio"/> No inclusión</p> <p><input type="radio"/> Evaluación adicional sobre el impacto de la decisión</p>	

Formulación de la pregunta	
¿Debe incluirse la radiocirugía estereotáctica para el tratamiento de la neuralgia del trigémino farmacorresistente o refractaria al tratamiento farmacológico habitual en el Sistema Nacional de Salud en España?	
<p>Justificación:</p> <p>Justificación detallada de la recomendación</p>	<p>Existe incertidumbre sobre los efectos de la intervención. La calidad de la evidencia es media o baja en relación con los efectos deseados y no deseados (número escaso de estudios clínicos realizados, tamaños de la muestra pequeños sin grupo comparador que dificultan la extrapolación de hallazgos, así como la valoración del beneficio en salud a obtener frente a otras alternativas).</p> <p>La investigación futura ofrece la posibilidad de reducir la incertidumbre existente a un coste razonable (población muy concreta de pacientes).</p> <p>Es posible que el beneficio potencial de reducir la incertidumbre supere los riesgos y costes potenciales de utilizar o no utilizar la radiocirugía estereotáctica en pacientes con neuralgia del trigémino farmacorresistente sobre la base de la evidencia actual disponible.</p>
<p>Implementación:</p> <p>Consideraciones sobre la aplicación de la recomendación</p>	<p>Actualmente, la radiocirugía estereotáctica requiere un equipo multidisciplinario de especialistas con una formación específica en la materia, su colaboración en una misma unidad y los medios tecnológicos necesarios que deben garantizarse en el centro sanitario en el que se proponga su implementación.</p> <p>Es recomendable la elaboración y adopción de protocolos de selección, derivación y evaluación de los pacientes con neuralgia del trigémino farmacorresistente que podrían beneficiarse de radiocirugía estereotáctica.</p>
<p>Seguimiento y evaluación:</p> <p>Pertinencia sobre el seguimiento y/o la evaluación de la decisión</p>	<p>Hay incertidumbre sobre la duración de la respuesta, los posibles eventos adversos de la intervención, la recaída de la neuralgia o la probabilidad de éxito de subsecuentes intervenciones, sean quirúrgicas, farmacológicas o no farmacológicas, o una combinación de ellas. Estos aspectos deberían monitorizarse. La evidencia disponible es preliminar.</p> <p>Los pacientes deben seguir un proceso de toma de decisiones debidamente informado (intervención quirúrgica vs. no intervención; intervención quirúrgica mínimamente invasiva vs. intervención quirúrgica invasiva).</p> <p>Debe reforzarse la notificación espontánea (proceso de vigilancia activa) de eventos adversos, así como de recaídas del temblor, en el ámbito local y nacional.</p> <p>Debe documentarse el tiempo a la respuesta, y su duración, postintervención.</p>
<p>Prioridades de investigación</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Efectividad y seguridad de la radiocirugía estereotáctica frente a otros procedimientos quirúrgicos estándares, por subgrupos de pacientes con neuralgia del trigémino farmacorresistente, asociada o no a intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en diferentes horizontes temporales (p. ej., corto y largo plazo). • Perspectiva de los pacientes: preferencias por la radiocirugía estereotáctica frente a otro procedimiento quirúrgico. • Coste-efectividad de la radiocirugía estereotáctica frente a otros procedimientos quirúrgicos estándares con un horizonte temporal de toda la vida del paciente con neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente, desde la perspectiva social y del Sistema Nacional de Salud en entorno europeo. • La creación de un registro facilitaría la recopilación de datos clínicos, epidemiológicos y de usos de recursos en este colectivo de pacientes tributarios de radiocirugía estereotáctica. • Es necesaria la adopción de criterios y protocolos consensuados de indicación de radiocirugía estereotáctica en pacientes con neuralgia del trigémino farmacorresistente.

BNI: Instituto Neurológico Barrow; LINAC: Linear Accelerator; MVD: Microvascular Decompression; RFR: Radiofrequency rhizotomy.

7.6 Necesidades de investigación futura

En futuros estudios debería tenerse en cuenta la perspectiva de los pacientes como, por ejemplo, sus preferencias o la satisfacción por la SRS frente a otro procedimiento quirúrgico. Debería estudiarse el coste-efectividad de la SRS frente a otros procedimientos quirúrgicos estándares con un horizonte temporal de toda la vida de los pacientes con las indicaciones mencionadas en este informe, desde la perspectiva social y del Sistema Nacional de Salud. La investigación futura ofrece la posibilidad de reducir la incertidumbre existente a un coste razonable.

Debe reforzarse la notificación espontánea (proceso de vigilancia activa) de eventos adversos, así como de recaídas del temblor, en el ámbito local y nacional. Debe documentarse el tiempo a la respuesta, y su duración, postintervención.

La efectividad y seguridad de la SRS también se debería estudiar frente a otros procedimientos quirúrgicos estándares, por subgrupos de pacientes, asociados o no a intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en diferentes horizontes temporales (p. ej., corto y largo plazo).

En el caso del temblor esencial y del temblor asociado a la enfermedad de Parkinson, se necesitan estudios de efectividad y seguridad con muestras representativas de pacientes frente a otras opciones quirúrgicas (estimulación cerebral profunda; radiofrecuencia estereotáctica). También estudios de dosis para establecer y confirmar los rangos de dosis más adecuados (beneficio/riesgo).

Para la neuralgia del glossofaríngeo, serán necesarios diseños multicéntricos para aumentar la potencia de los estudios de eficacia/efectividad y seguridad.

La creación de un registro facilitaría la recopilación de datos clínicos, epidemiológicos y de usos de recursos en este colectivo de pacientes tributarios de la SRS.

Por último, es necesaria la adopción de criterios y protocolos consensuados de indicación de la SRS en dichos pacientes.

8. Discusión

8.1 Epilepsia refractaria

Los resultados de los estudios incluidos en el presente informe para la epilepsia refractaria respecto al tratamiento habitual muestran que el tratamiento con radiocirugía estereotáctica (SRS) genera un control satisfactorio de las crisis epilépticas. Estos beneficios pueden depender según la etiología de la epilepsia, el tiempo de observación o el seguimiento del paciente tras la intervención; pero, sobre todo, del tratamiento realizado.

También se muestran resultados favorables en relación con la calidad de vida, la función cognitiva y la disminución en el consumo de fármacos antiepilépticos.

Dichos beneficios pueden ser similares cuando los pacientes son tratados con la termoterapia intersticial inducida por láser guiado (TIL) o con la cirugía de resección del foco epileptógeno. En cambio, en epilepsias del lóbulo temporal, cuando se compara con la lobectomía temporal anterior (LTA), la intervención con la SRS puede retrasar el efecto del control más rápido de las crisis epilépticas. Este hecho, tratándose de una patología crónica, es secundario. Por otra parte, hay que tener en cuenta las diferencias entre un tratamiento radioquirúrgico (procedimiento ambulatorio apto en la inmensa mayoría de pacientes) y una cirugía resectiva (craneotomía, ingreso hospitalario, necesidad de anestesia general e intubación), dado que algunos pacientes pueden no ser aptos para una craneotomía, pero pueden beneficiarse de la radiocirugía.

En cuanto a la seguridad que ofrece la SRS para esta indicación, el efecto adverso más reportado es el compromiso del campo visual y, con menor frecuencia, el edema cerebral y el incremento de las crisis epilépticas, entre otros. Cuando se compara la SRS con el TIL, este último procedimiento se asocia a menor número de complicaciones. Sin embargo, es importante considerar que la ablación por láser requiere procedimientos distintos a la SRS como, por ejemplo, la anestesia general o la intubación orotraqueal (IOT) y que incluso pueden ser un tratamiento complementario a la radiocirugía.

Al ser comparada la SRS con la LTA, se muestran más efectos adversos y de mayor duración en los pacientes intervenidos con la SRS.

En términos de eficiencia, en el presente informe se han incluido dos estudios de evaluación económica para la SRS. En uno de ellos se comparan los costes directos e indirectos frente a la LTA. Según los autores, no hubo diferencia significativa entre los costes totales de tratamiento y seguimiento de la SRS frente a la LTA.

Cuando se comparan los costes de la cirugía convencional con la SRS con Gamma Knife, se muestra un incremento del coste medio en la SRS con una tasa de remisión de las crisis epilépticas inferior al grupo intervenido con la LTA.

Como principal limitación, el número de pacientes en los que se consigue la disminución de las crisis epilépticas, entendido como resolución o disminución significativa de la frecuencia, es muy variable entre las publicaciones debido a la disparidad de los tamaños de las muestras y la duración del seguimiento. Además, la mayoría de los estudios no aportan un comparador.

8.2 Temblor esencial

En cuanto a los resultados de eficacia/efectividad de la SRS que muestran los estudios incluidos en el presente informe para el temblor esencial, los beneficios de la intervención dependen de la localización anatómica donde se aplique, de la dosis y del seguimiento de los pacientes postintervención.

Se muestran algunos resultados favorables en relación con la variable del temblor y con la calidad de vida.

Los eventos adversos asociados a la SRS para el temblor esencial fueron mayoritariamente la hemiparesia, la disartria y la disfasia. La dosis de irradiación y el tamaño de la lesión residual postintervención se mencionan como determinantes del riesgo de eventos adversos.

En términos de eficiencia, en el presente informe se han incluido dos estudios de evaluación económica para la SRS. En uno de ellos se comparan los costes de la SRS, con el ultrasonido guiado por resonancia magnética y la estimulación cerebral profunda. La diferencia no es significativa entre el ultrasonido y la SRS, pero sí lo es en comparación con la estimulación cerebral profunda.

En la estimación de costes realizada en el otro estudio, la talamotomía estereotáctica con Gamma Knife y con acelerador lineal fue un 40% menos costosa que la estimulación cerebral profunda.

Como principal limitación, cabe destacar que no es posible establecer comparaciones, por ejemplo, frente a estimulación cerebral profunda o la radiofrecuencia, que son procedimientos quirúrgicos frecuentemente utilizados, debido a que los estudios incluidos tienen diseños sin comparadores.

8.3 Temblor por enfermedad de Parkinson

Los estudios incluidos en el informe para esta indicación únicamente contemplan la intervención de SRS con Gamma Knife. Sin embargo, los resultados de la radiocirugía dependen de la distribución de dosis y de la exactitud en su administración, por lo que, aunque la mayoría de las referencias provengan de equipos “Gamma Knife”, cualquier equipo de irradiación que pueda conseguir las mismas distribuciones de dosis con similar precisión en el posicionamiento debería obtener los mismos resultados clínicos. Posiblemente, la mayor evidencia proveniente de equipos Gamma Knife se deba a que es un equipo diseñado específicamente para la SRS y que, hasta hace muy poco, tenía una exactitud que no podía igualarse mediante ningún otro equipamiento, cuestión que hoy en día los aceleradores lineales pueden garantizar. Ahora bien, dos estudios identificados combinan la SRS con otras intervenciones como el ultrasonido focalizado y la termocoagulación por radiofrecuencia.

Se muestran resultados favorables en relación con el temblor y en algunos estudios en la calidad de vida. También se muestran algunos beneficios de la intervención relacionados con otros síntomas de la enfermedad de Parkinson, como la rigidez muscular y la bradicinesia. Algunos pacientes también pueden reducir la dosis de dopamina tras la intervención.

Tal y como se ha mencionado en el caso del temblor esencial, los resultados de eficacia/efectividad de la SRS que muestran los estudios incluidos en el presente informe para el temblor asociado a la enfermedad de Parkinson, los beneficios de la intervención dependen de la localización anatómica donde se aplique, la dosis y el seguimiento de los pacientes postintervención.

Los eventos adversos asociados a la SRS para el temblor asociado a la enfermedad de Parkinson fueron mayoritariamente hemianopsia, disartria y disfasia. El tamaño de la lesión residual postintervención se menciona como determinantes del riesgo de eventos adversos.

En esta indicación se destaca también como limitación principal la imposibilidad de establecer comparaciones, por ejemplo, frente a la estimulación cerebral profunda, que es el procedimiento quirúrgico frecuentemente utilizado y recomendado, debido a que los estudios incluidos tienen diseños sin comparadores.

También cabe mencionar que no se identificaron evaluaciones económicas publicadas para la radiocirugía estereotáctica en el tratamiento del temblor asociado a la enfermedad de Parkinson.

8.4 Neuralgia del glossofaríngeo

Los estudios incluidos en el informe para esta indicación únicamente contemplan la intervención de SRS con Gamma Knife.

Los resultados de los estudios incluidos en el presente informe para la neuralgia del glossofaríngeo muestran que el tratamiento con la SRS genera una mejora en la percepción del dolor. Pero dicha mejora es inferior cuando se compara con la intervención de sección del nervio.

En cuanto al consumo de fármacos para tratar el dolor postintervención, en algunos casos se puede prescindir de la medicación tras la intervención de SRS, pero no de forma generalizada.

Los eventos adversos asociados a la SRS para la neuralgia del glossofaríngeo fueron alteraciones transitorias, leves y poco frecuentes (o ausentes) de la sensibilidad facial.

Como limitación principal, cabe destacar que únicamente se incluye una publicación (metaanálisis) en la que se compare la SRS con otras intervenciones como la sección del nervio y la descompresión microvascular (MVD). El resto de estudios incluidos no tienen grupo comparador.

Tampoco se identificaron evaluaciones económicas publicadas para la radiocirugía estereotáctica en el tratamiento de la neuralgia del glossofaríngeo.

8.5 Neuralgia del trigémino

En esta indicación es donde se incluye un mayor número de estudios que cumplen con los criterios de inclusión descritos en el apartado de metodología.

De un total de 51 publicaciones incluidas, únicamente en 12 se compara la SRS con otra intervención, por lo que se considera que es la principal limitación de esta indicación.

Se muestran resultados favorables a corto plazo en relación con el dolor tras la intervención de SRS con Gamma Knife en comparación con la MVD. Pero, cuando se compara a largo plazo, hay más recurrencia del dolor tras la SRS.

Los resultados a largo plazo mejoran cuando se trata de una intervención de SRS con LINAC. Los eventos adversos asociados a la SRS para la neuralgia del trigémino fueron el entumecimiento facial y la pérdida del reflejo corneal. Ambos, más frecuentes con la intervención de SRS que con la MVD. En cambio, se reportan otros efectos adversos más frecuentes en la MVD como, por ejemplo, la parálisis facial o la debilidad muscular. Las complicaciones más graves reportadas se asocian a la intervención con la MVD. Tras la intervención con LINAC también se reportan casos puntuales de pacientes con efectos adversos.

La calidad de la evidencia de los efectos deseables e indeseables esperados es media-baja.

Según los estudios de evaluación económica incluidos en el informe para la neuralgia del trigémino, la intervención con la MVD tiene un coste más alto y presenta más efectividad que la SRS debido a la duración más prolongada de sus beneficios en salud.

La intervención de la SRS con Gamma Knife resultó ser la opción menos coste-efectiva, ya que fue la técnica con la que un número mayor de pacientes tuvo que someterse a una segunda intervención y se tardó más tiempo en disminuir el dolor.

9. Conclusiones

Para desarrollar las conclusiones, se tiene en cuenta la evidencia publicada hasta día de hoy, mencionada a lo largo de este informe.

9.1 Conclusiones generales

La mayoría de los estudios incluidos en el presente informe tienen tamaños de la muestra muy pequeños y sin grupo comparador, dificultando la extrapolación de hallazgos, así como la valoración del beneficio en salud a obtener en la SRS frente a otras alternativas.

Hay incertidumbre sobre la duración de la respuesta, los posibles eventos adversos de la intervención, la recaída de las patologías o la probabilidad de éxito de subsecuentes intervenciones, sean quirúrgicas, farmacológicas o no farmacológicas, o una combinación de ellas.

Para todas las indicaciones incluidas, existe incertidumbre importante sobre la variabilidad en el valor que las personas dan a los resultados principales, incluidos los efectos adversos, la dosis administrada y los resultados obtenidos.

Únicamente para la neuralgia del trigémino hay evidencia sobre la satisfacción de los pacientes tratados con la SRS.

No se ha investigado la actitud de las personas ante los efectos no deseados (cuál es su aversión hacia el riesgo) ni ante los efectos deseados (hasta qué punto asumen riesgos).

La intervención con la SRS de las distintas indicaciones incluidas en el presente informe requiere actualmente un equipo multidisciplinario de especialistas con una formación específica en la materia, su colaboración en una misma unidad y los medios tecnológicos necesarios que deben garantizarse en el centro sanitario en el que se proponga la implementación de la SRS. No hay un acuerdo unánime acerca de qué tipo y cantidad de información se debe obtener antes de indicar un tipo concreto de intervención quirúrgica, de entre las distintas opciones empleadas. Es recomendable la elaboración y adopción de protocolos de derivación y evaluación de los pacientes que podrían beneficiarse de la SRS.

9.2 Conclusiones por indicación

Epilepsia refractaria

En cuanto a la epilepsia refractaria, existe incertidumbre sobre los efectos de la SRS. La calidad de la evidencia es media o baja en relación con los efectos deseados y no deseados. Es posible que el beneficio potencial de reducir la incertidumbre supere los riesgos y costes potenciales de utilizar o no utilizar la radiocirugía estereotáctica en pacientes con epilepsia farmacorresistente sobre la base de la evidencia actual disponible.

De los 10 estudios incluidos para la epilepsia refractaria, únicamente 3 disponen de grupo comparador y difieren entre ellos (1 metaanálisis en el que se compara la SRS con la termoterapia intersticial inducida por láser guiado, 1 estudio experimental aleatorizado en el que se compara con la lobectomía temporal anterior y 1 estudio observacional en el que se compara la SRS con la cirugía convencional con resección del foco epileptógeno).

Temblor esencial

Para el temblor esencial existe incertidumbre sobre los efectos de la SRS. La calidad de la evidencia es media o baja en relación con los efectos deseados y no deseados (tamaños de la muestra muy pequeños sin grupo comparador que dificultan la extrapolación de hallazgos, así como la valoración del beneficio en salud a obtener frente a otras alternativas). Es posible que el beneficio potencial de reducir la incertidumbre supere los riesgos y costes potenciales de utilizar o no utilizar la radiocirugía estereotáctica en pacientes con temblor esencial farmacorresistente sobre la base de la evidencia actual disponible.

De los 12 estudios incluidos para el temblor esencial, únicamente en las 2 revisiones sistemáticas incluidas se identifican algunos estudios individuales en los que se tienen en cuenta como comparador el ultrasonido guiado,

la estimulación cerebral profunda y la termocoagulación por radiofrecuencia. También se consideran estudios sin grupo comparador en dichas revisiones.

Temblor secundario a la enfermedad de Parkinson

Es importante recalcar que este informe se centra en el temblor, ya sea esencial, secundario a la enfermedad de Parkinson (o cualquier otra etiología). Ahora bien, respecto a la evidencia identificada para la enfermedad de Parkinson, existe incertidumbre sobre los efectos de la SRS. La calidad de la evidencia es media o baja en relación con los efectos deseados y no deseados (tamaños de la muestra muy pequeños sin grupo comparador que dificultan la extrapolación de hallazgos, así como la valoración del beneficio en salud a obtener frente a otras alternativas). Es posible que el beneficio potencial de reducir la incertidumbre supere los riesgos y costes potenciales de utilizar o no utilizar la radiocirugía estereotáctica en pacientes con temblor farmacorresistente asociado a la enfermedad de Parkinson, sobre la base de la evidencia actual disponible.

De los 14 estudios incluidos para el temblor secundario a la enfermedad de Parkinson, únicamente en las 2 revisiones sistemáticas incluidas se consideran algunos estudios individuales en los que se dispone de grupo comparador (los mismos que para el temblor esencial): el ultrasonido guiado, la estimulación cerebral profunda y la termocoagulación por radiofrecuencia. También se consideran estudios sin grupo comparador en dichas revisiones.

Neuralgia del glossofaríngeo

En cuanto a la neuralgia del glossofaríngeo, existe incertidumbre sobre los efectos de la SRS. La calidad de la evidencia es media o baja en relación con los efectos deseados y no deseados (número escaso de estudios clínicos realizados, tamaños de la muestra pequeños sin grupo comparador que dificultan la extrapolación de hallazgos, así como la valoración del beneficio en salud a obtener frente a otras alternativas). La poca prevalencia de la neuralgia del glossofaríngeo posiblemente influya en los pocos estudios disponibles; sin embargo, la evidencia recopilada indica que es posible que el beneficio potencial de reducir la incertidumbre supere los riesgos y costes potenciales de aplicar o no la radiocirugía estereotáctica en pacientes con neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente sobre la base de la evidencia actual disponible.

Únicamente se dispone de 1 metaanálisis, de un total de 8 estudios incluidos para la neuralgia del glossofaríngeo, en el que se dispone de grupo comparador de la SRS. Dichos grupos comparadores son la descompresión microvascular y la sección del nervio.

Neuralgia del trigémino

Para la neuralgia del trigémino existe incertidumbre sobre los efectos de la SRS. La calidad de la evidencia es media o baja en relación con los efectos deseados y no deseados (número escaso de estudios clínicos realizados, tamaños de la muestra pequeños sin grupo comparador que dificultan la extrapolación de hallazgos, así como la valoración del beneficio en salud a obtener frente a otras alternativas). Es posible que el beneficio potencial de reducir la incertidumbre supere los riesgos y costes potenciales de utilizar o no utilizar la radiocirugía estereotáctica en pacientes con neuralgia del trigémino farmacorresistente sobre la base de la evidencia actual disponible.

Para esta indicación es donde encontramos mayor evidencia reportada, pero únicamente en 12 de los 51 estudios incluidos en el presente informe para esta indicación se compara la SRS con un grupo comparador; en este caso, se trata de la descompresión microvascular. Dentro de estos 12 estudios encontramos 2 metaanálisis, uno de los cuales también considera la sección del nervio como grupo comparador.

10. Recomendaciones

La formulación de recomendaciones realizada por el equipo autor del presente informe se ha llevado a cabo siguiendo las indicaciones del marco GRADE para la toma de decisiones (EtD - *Evidence to Decision*) y la *Guía para la elaboración de recomendaciones y criterios de uso adecuado de tecnologías sanitarias*. Esta última constituye el marco normativo para la toma de decisiones en relación con la financiación y cobertura de las intervenciones dentro del Sistema Nacional de Salud.

- ✓ Se recomienda la inclusión de la radiocirugía estereotáctica (SRS) para la epilepsia refractaria al tratamiento habitual, el temblor esencial y el temblor secundario a la enfermedad de Parkinson farmacorresistente, vinculada a estudio de monitorización de la misma.

Dicha recomendación se sugiere debido a la calidad baja o media de la evidencia encontrada en relación con los efectos deseados y no deseados de la SRS para estas 3 indicaciones. En general, los estudios incluidos en el presente informe disponen de tamaños de la muestra muy pequeños sin grupo comparador que dificultan la extrapolación de hallazgos, así como la valoración del beneficio en salud a obtener frente a otras alternativas. También sería recomendable disponer de información relativa a un seguimiento más largo de los efectos producidos por la SRS en dichas indicaciones.

- ✓ Se recomienda posponer la decisión de incluir la radiocirugía estereotáctica (SRS) para el tratamiento de la neuralgia del glossofaríngeo.

La recomendación se sustenta en la escasa evidencia disponible, y la mayoría de ella sin grupo comparador. Para futuras investigaciones, se recomienda estudiar la efectividad y seguridad de la SRS para el tratamiento de la neuralgia del glossofaríngeo frente a otros procedimientos quirúrgicos estándares, asociada o no a intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, en diferentes horizontes temporales (corto y largo plazo).

- ✓ Se recomienda la inclusión de la radiocirugía estereotáctica (SRS) para el tratamiento de la neuralgia del trigémino, vinculada a estudio de monitorización de la misma.

Esta recomendación se sugiere debido a la calidad baja o media de la evidencia encontrada en relación con los efectos deseados y no deseados de la SRS para el tratamiento de la neuralgia del trigémino. Aunque se trata de la indicación con más evidencia de las incluidas en el presente informe, el tamaño de las muestras de los estudios incluidos es pequeño y no disponen de grupo comparador. El número de estudios clínicos realizados para esta indicación es también muy escaso.

11. Anexos

Anexo 1. Variables de priorización - Epilepsia refractaria

Relevancia	Variables de resultado	Media
Clave para la toma de decisiones	Efectos adversos de la radiación	9
	Complicaciones derivadas del uso del dispositivo	8,5
	Control de las crisis epilépticas (frecuencia y severidad)	8,5
	Función cognitiva	8
	Calidad de vida de los pacientes	8
	Satisfacción del tratamiento por parte del paciente	8
	Medidas de funcionalidad o discapacidad	7,5
	Consumo de fármacos antiepilépticos	7
	Coste-efectividad de la intervención	7
Importante pero no clave	Cambios en los resultados de las pruebas neurofisiológicas	5

Anexo 2. Variables de priorización - Temblor esencial

Relevancia	Variables de resultado	Media
Clave para la toma de decisiones	Severidad del temblor	8
	Medidas de funcionalidad o discapacidad	8
	Calidad de vida de los pacientes	7,75
	Satisfacción del tratamiento por parte del paciente	7,75
	Complicaciones derivadas del uso del dispositivo	7,5
	Efectos adversos de la radiación	7,25
	Consumo de fármacos para el temblor	7,25
	Coste-efectividad de la intervención	7

Anexo 3. Variables de priorización - Enfermedad de Parkinson

Relevancia	Variables de resultado	Media
Clave para la toma de decisiones	Complicaciones derivadas del uso del dispositivo	7,5
	Efectos adversos de la radiación	7,25
	Calidad de vida de los pacientes	7
	Coste-efectividad de la intervención	7
	Temblor	7
	Satisfacción del tratamiento por parte del paciente	7
Importante pero no clave	Bradicinesia, hipocinesia o acinesia	5,75
	Trastornos de la marcha (ritmo, cadencia y bloqueos de la marcha)	5,5
	Rigidez	5,5
	Riesgo de caídas	5,25
	Funciones cognitivas	5,25
	Consumo de fármacos para los diferentes síntomas	5,25
	Síntomas no motores	5
	Estado psicoemocional de los pacientes (depresión, ansiedad)	5
	Medidas de funcionalidad o discapacidad	5
	Fluctuaciones motoras y discinesias	4,3

Anexo 4. Variables de priorización – Neuralgias

Relevancia	Variables de resultado	Media
Clave para la toma de decisiones	Efectos adversos de la radiación	9
	Complicaciones derivadas del uso del dispositivo	9
	Intensidad del dolor facial	8,66
	Medidas de funcionalidad o discapacidad	8,3
	Calidad de vida de los pacientes	8,3

Relevancia	VARIABLES DE RESULTADO	Media
	Alteraciones de la sensibilidad facial	8
	Alteraciones motoras de la musculatura inervada por el nervio afectado	8
	Satisfacción del tratamiento por parte del paciente	7,6
	Consumo de fármacos para los diferentes síntomas	7
	Coste-efectividad de la intervención	7

Anexo 5. Estrategia de búsqueda definida por la AQuAS para radiocirugía estereotáctica en epilepsia refractaria

Descripción	Alcance
Población	Participantes >18 años con diagnóstico de epilepsia refractaria de alguno de los siguientes subtipos: epilepsia del lóbulo temporal mesial, extratemporal, callosotomía, hamartoma hipotalámico y malformaciones cavernosas
Intervención	Radiocirugía funcional (Gamma Knife, Cyber Knife y acelerador lineal)
Comparador	Otro tipo de tratamiento (farmacológico, de cirugía u otro) o no tratamiento
Resultados	Los que han considerado los expertos clínicos que han realizado la priorización de variables
Diseño	Todo tipo
Periodo de tiempo	Preferentemente los últimos 5 años, ampliable a 10 si hay pocas referencias

Descripción	Alcance
<p>Términos de búsqueda:</p> <p>PUBMED</p> <p>Search: ("Radiosurgery"[Mesh] OR "Stereotactic Radiosurgery" OR Radiosurgery OR "Gamma Knife" OR "Linear Accelerator" OR LINAC OR CyberKnife OR (stereotactic[title] OR stereotax*[title])) AND ("Epilepsy, Temporal Lobe"[Mesh] OR "Temporal Lobe Epilepsies" OR "Temporal Lobe Epilepsy" OR "mesial temporal lobe epilepsy" OR "hypothalamic hamartomas" OR "hypothalamic hamartoma" OR "refractory epilepsy" OR "extratemporal epilepsy")</p> <p>SCOPUS</p> <p>(TITLE-ABS-KEY (((stereotact* OR stereotax*) W/2 radiosurg*) OR (gamma W/2 knife) OR gammaknife OR cyberknife OR radiosurg* OR (linear W/2 accelerator*) OR linac) AND TITLE-ABS-KEY ((epilep* W/3 refract*) OR (temporal W/3 lobe W/3 epilep*) OR (hypothalam* W/2 hamartom*) OR (extratemporal W/2 epilep*))) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2013) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2012) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2011) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2010))</p> <p>COCHRANE</p> <p>"Stereotactic Radiosurgery" OR Radiosurgery OR "Gamma Knife" OR "Linear Accelerator" OR LINAC OR CyberKnife en Título Resumen Palabra clave AND "Epilepsy, Temporal Lobe" OR "Temporal Lobe Epilepsies" OR "Temporal Lobe Epilepsy" OR "mesial temporal lobe epilepsy" OR "hypothalamic hamartomas" OR "hypothalamic hamartoma" OR "refractory epilepsy" OR "extratemporal epilepsy" en Título Resumen Palabra clave - (Se han buscado variaciones de la palabra) 2010-2020</p> <p>iHTA</p> <p>((radiosurg* OR stereot* OR "gamma knife" OR gammaknife OR linac OR cyberknife)[Title] FROM 2010 TO 2021)</p>	

Anexo 6. Listado de publicaciones excluidas a texto completo y motivo de exclusión de radiocirugía estereotáctica en epilepsia refractaria

Referencia	Motivo de exclusión
Kameyama et al., 2016 (146)	Estudio en epilepsia farmacorresistente que incluye un 70% de los pacientes pediátricos
Shirozu et al., 2020 (147)	Estudio en epilepsia farmacorresistente que incluye a una población con una edad media de 8 años
Ding et al., 2015 (148)	Estudio en epilepsia farmacorresistente que incluye un 15% de pacientes pediátricos
Hamdi et al., 2020 (149)	Estudio observacional de un solo caso en epilepsia farmacorresistente que no aporta evidencia nueva
Park et al., 2016 (150)	Estudio observacional de un solo caso en epilepsia farmacorresistente que no aporta evidencia nueva
Rolston et al., 2011 (151)	Revisión de la literatura narrativa que incluye los mismos estudios individuales incluidos en el informe publicados a partir de 2010. No aporta evidencia nueva
Kondziolka et al., 2013 (152)	Revisión de la literatura narrativa que incluye los mismos estudios individuales incluidos en el informe publicados a partir de 2010. No aporta evidencia nueva
Quigg et al., 2012 (153)	Revisión de la literatura narrativa que incluye los mismos estudios individuales incluidos en el informe publicados a partir de 2010. No aporta evidencia nueva
Chang et al., 2015 (154)	Revisión de la literatura narrativa que incluye los mismos estudios individuales incluidos en el informe publicados a partir de 2010. No aporta evidencia nueva

Referencia	Motivo de exclusión
Feng et al., 2016 (155)	Revisión sistemática de 2017 que incluye los mismos estudios incluidos en el informe. No aporta evidencia nueva
Alomari et al., 2020 (156)	Revisión de la literatura narrativa que incluye los mismos estudios individuales incluidos en el informe publicados a partir de 2010. No aporta evidencia nueva
Bourdillon et al., 2020 (157)	Revisión de la literatura narrativa que incluye los mismos estudios individuales incluidos en el informe publicados a partir de 2010. No aporta evidencia nueva
Regis et al., 2012 (158)	Revisión de la literatura narrativa que incluye los mismos estudios individuales incluidos en el informe publicados a partir de 2010. No aporta evidencia nueva
Bourdillon et al., 2018 (159)	Revisión de la literatura narrativa que incluye los mismos estudios individuales incluidos en el informe publicados a partir de 2010. No aporta evidencia nueva
ACIS, 2019 (160)	Informe de evaluación con diferente temática (dispositivo robótico iSYS1)

Anexo 7. Listado de publicaciones excluidas y motivo de exclusión de radiocirugía estereotáctica en epilepsia refractaria

(metaanálisis publicado por Grewal *et al.*, 2018 [37])

Referencia	Motivo de exclusión
Kawamura et al., 2012 (161)	Estudio observacional de un solo caso en epilepsia farmacorresistente que no aporta evidencia nueva
Liang et al., 2010 (162)	Estudio en epilepsia farmacorresistente que incluye pacientes pediátricos
Barbaro et al., 2009 (163)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Hoggard et al., 2008 (164)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Rheims et al., 2008 (165)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Srikijvilaikul et al., 2004 (166)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Vojtech et al., 2009 (167)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010

Anexo 8. Listado de publicaciones excluidas y motivo de exclusión de radiocirugía estereotáctica en epilepsia refractaria

(revisión de la literatura publicada por McGonigal *et al.*, 2017 [29])

Referencia	Motivo de exclusión
Bourgeois <i>et al.</i> , 2013 (168)	Estudio en epilepsia farmacorresistente que incluye pacientes pediátricos

Referencia	Motivo de exclusión
Vojtech <i>et al.</i> , 2015 (169)	Estudio en epilepsia farmacorresistente que incluye pacientes pediátricos
Abla <i>et al.</i> , 2010 (170)	Estudio en epilepsia farmacorresistente que incluye pacientes pediátricos
Kerrigan <i>et al.</i> , 2013 (171)	Estudio en epilepsia farmacorresistente que incluye pacientes pediátricos
Regis <i>et al.</i> , 2013 (158)	Estudio en epilepsia farmacorresistente que incluye pacientes pediátricos
Wu <i>et al.</i> , 2013 (172)	Estudio observacional de un solo caso en epilepsia farmacorresistente que no aporta evidencia nueva
Rheims <i>et al.</i> , 2011 (173)	Estudio observacional de un solo caso en epilepsia farmacorresistente que no aporta evidencia nueva
Moreno-Jiménez <i>et al.</i> , 2012 (174)	Estudio observacional de un solo caso en epilepsia farmacorresistente que no aporta evidencia nueva
Irislimane <i>et al.</i> , 2014 (39)	Estudio observacional de un solo caso en epilepsia farmacorresistente que no aporta evidencia nueva
Kawamura <i>et al.</i> , 2010 (161)	Estudio observacional de un solo caso en epilepsia farmacorresistente que no aporta evidencia nueva
Hensley-Judge <i>et al.</i> , 2013 (175)	Estudio observacional de un solo caso en epilepsia farmacorresistente que no aporta evidencia nueva
Bodaghabadi <i>et al.</i> , 2011 (176)	Estudio observacional de un solo caso en epilepsia farmacorresistente que no aporta evidencia nueva
Chen <i>et al.</i> , 2014 (177)	Estudio observacional de un solo caso en epilepsia farmacorresistente que no aporta evidencia nueva
Barbaro <i>et al.</i> , 2009 (163)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Bartolomei <i>et al.</i> , 1999 (178)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Bartolomei <i>et al.</i> , 2008 (179)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Baxendale <i>et al.</i> , 2006 (180)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Behrens <i>et al.</i> , 1997 (181)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Celis <i>et al.</i> , 2007 (182)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Derry <i>et al.</i> , 2000 (183)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Eder <i>et al.</i> , 2006 (184)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Feichtinger <i>et al.</i> , 2006 (185)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Glosser <i>et al.</i> , 2000 (186)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Harvey <i>et al.</i> , 2003 (187)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Heikkinen <i>et al.</i> , 1989 (188)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Hoggard <i>et al.</i> , 2008 (164)*	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010

Referencia	Motivo de exclusión
Markand <i>et al.</i> , 2000 (189)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
McIntosh <i>et al.</i> , 2004 (190)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Meador <i>et al.</i> , 2002 (191)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Regis <i>et al.</i> , 1995 (192)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Pendl <i>et al.</i> , 1999 (193)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Regis <i>et al.</i> , 2000 ^a (194)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Regis <i>et al.</i> , 2000b (192)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Regis <i>et al.</i> , 2004 ^a (195)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Regis <i>et al.</i> , 2004b (196)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Regis <i>et al.</i> , 2006 (197)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Regis <i>et al.</i> , 2007 (198)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Rheims <i>et al.</i> , 2008 (165)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Rheims <i>et al.</i> , 2008 (165)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Rydenhag and Hans, 2001 (199)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Selch <i>et al.</i> , 2005 (200)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Shih and Pan, 2005 (201)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Smyth <i>et al.</i> , 2007 (202)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Spencer and Huh, 2008 (203)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Sperling <i>et al.</i> , 1996 (204)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Srikijvilaikul <i>et al.</i> , 2004 (166)*	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Stroup <i>et al.</i> , 2003 (205)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Vojtech <i>et al.</i> , 2009 (167)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010
Wiebe <i>et al.</i> , 2001 (206)	Estudio en epilepsia farmacorresistente publicado anterior a 2010

* Artículos previamente mencionados como excluidos en el anexo 7.

Anexo 9. Calidad metodológica de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis en radiocirugía estereotáctica en epilepsia refractaria: AMSTAR (24)

Descripción	McGonigal, 2017 (29)	Grewal, 2018 (37)
¿El diseño se proporcionó a priori?	Sí	Sí
¿La selección de estudios y extracción de datos se realizó por pares?	Sí	Sí
¿Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí
¿El tipo de publicación (es decir, literatura gris) se empleó como un criterio de inclusión?	No se puede responder	No se puede responder
¿Se proporcionó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?	No	Sí
¿Se proporcionaron las características de los estudios incluidos?	Sí	Sí
¿Se evaluó y documentó la calidad de la evidencia de los estudios incluidos?	Sí	Sí
¿Se empleó de manera adecuada la calidad de la evidencia de los estudios incluidos en la formulación de conclusiones?	Sí	No Se adaptó la evaluación de la calidad excluyendo el sesgo de selección y de comparabilidad
¿Se emplearon métodos adecuados para el análisis agregado de los hallazgos de los estudios?	Sí	Sí
¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación?	No se puede responder	No se puede responder
¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?	Sí	Sí
Puntuación	8/11	8/11
¿El diseño se proporcionó a priori?	Sí	Sí

AMSTAR: A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews.

Anexo 10. Riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados en radiocirugía estereotáctica en epilepsia refractaria de la Colaboración Cochrane (25)

Barbaro et al., 2018 (30)		
Ítem	Valoración	Descripción
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Alto riesgo de sesgo	La aleatorización se hizo en la inclusión del paciente en el hospital de intervención correspondiente sin especificar cómo se llevó a cabo
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Simple ciego. El evaluador era la persona cegada. Los pacientes iban con sombrero a la revisión para evitar exponer su operación
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto riesgo de sesgo	Neurólogos y pacientes tienen conocimiento de la intervención asignada
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo de sesgo	Evaluador ciego Pacientes con sombrero para evitar exponer su operación ante el revisor
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo de sesgo	Datos completos, adecuada presentación de los resultados
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo de sesgo	Los datos publicados se corresponden con los objetivos presentados al inicio del estudio
Otros sesgos	No corresponde	No hay otros sesgos a tener en cuenta en el estudio

Anexo 11. Calidad metodológica de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en epilepsia refractaria (OSTEBA) (26)

	Wang et al., 2017 (36)	Regis et al., 2017 (38)	Lee et al., 2015 (31)	Mathieu et al., 2011 (32)	McGonigal et al., 2014 (33)	Usami et al., 2012 (35)	Quigg et al., 2011 (34)
<p>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</p> <p>El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida</p>	Muy bien Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas	Muy bien Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas	Muy bien Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas	Muy bien Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas	Muy bien Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas	Regular Objetivo del estudio definido, pero no detalladas las variables de resultado (<i>outcomes</i>)	Muy bien Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas
<p>MÉTODO</p> <p>La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio</p>	Bien Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos Grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Mal Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión no definidos No hay grupo de comparación	Mal Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión no definidos No hay grupo de comparación	Mal Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión no definidos No hay grupo de comparación
<p>RESULTADOS</p> <p>Los resultados del estudio están claramente descritos</p>	Bien Resultados presentados por pacientes	Bien Resultados presentados por pacientes	Bien Resultados presentados por pacientes	Bien Resultados presentados por pacientes	Bien Resultados presentados por pacientes	Regular Presentación de los resultados muy general	Bien Resultados presentados por pacientes
<p>CONCLUSIONES</p> <p>Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio</p>	Regular No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones	Regular No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones	Bien Las limitaciones del estudio se detallan y se explica cómo afectan a los resultados obtenidos	Regular No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones	Regular No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones	Regular No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones	Bien Las limitaciones del estudio se detallan y se explica cómo afectan a los resultados obtenidos
<p>CONFLICTOS DE INTERÉS</p> <p>Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?</p>	Muy bien No hay conflicto de interés declarado	Muy bien No hay conflicto de interés declarado	Muy bien No hay conflicto de interés declarado	Muy bien No hay conflicto de interés reportado	Muy bien No hay conflicto de interés declarado	Muy bien No hay conflicto de interés reportado	Mal No se indica si hay conflictos de interés
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	Media	Media	Media	Media	Media	Baja	Baja

OSTEBA: Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco.

Anexo 12. Riesgo de sesgo de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en epilepsia refractaria (ACROBAT-NRSI) (207)

Limitación	Wang et al., 2017 (36)	Regis et al., 2017 (38)	Lee et al., 2015 (31)	Mathieu et al., 2011 (32)	McGonigal et al., 2014 (33)	Usami et al., 2012 (35)	Quigg et al., 2011 (34)
En los criterios de inclusión (sesgo de selección)	Medio No existe aleatorización en la selección de los pacientes Todos los pacientes pertenecen al mismo hospital con la misma base poblacional	Medio No existe aleatorización en la selección de los pacientes Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Medio No existe aleatorización en la selección de los pacientes Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Medio No existe aleatorización en la selección de los pacientes Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Medio No existe aleatorización en la selección de los pacientes Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Medio No existe aleatorización en la selección de los pacientes Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Medio No existe aleatorización en la selección de los pacientes Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos
En la medida de los resultados (sesgo de detección)	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado en ambos grupos de intervención utilizando las escalas correspondientes validadas para cada variable	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado con la correspondiente escala validada (clasificación de Engel)	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado con la correspondiente escala validada (clasificación de Engel)	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado con la correspondiente escala validada (clasificación de Engel)	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado con la correspondiente escala validada (clasificación de Engel)	Alto No se indican la escala ni el método utilizados para la valoración de la variable de resultado	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado con la correspondiente escala validada
En el control de los factores de confusión (sesgo de confusión)	Bajo Existe un grupo comparador	Alto No se indica si los pacientes reciben algún tipo de medicación No existe un grupo comparador	Alto Pacientes siguen con medicación antiepiléptica No existe un grupo comparador	Alto Pacientes siguen con medicación antiepiléptica No existe un grupo comparador	Alto Pacientes siguen con medicación antiepiléptica No existe un grupo comparador	Alto No se indica si los pacientes reciben algún tipo de medicación No existe un grupo comparador	Alto No se indica si los pacientes reciben algún tipo de medicación No existe un grupo comparador
En el seguimiento de los pacientes o su duración (sesgo de desgaste)*	Medio No se especifica el tiempo de seguimiento No hubo discontinuación en el seguimiento de ninguno de los pacientes	Medio Seguimiento adecuado, 3 años Solo se hicieron 3 años de seguimiento a 48/57 pacientes	Bajo Seguimiento adecuado, 3 años No hubo discontinuación del seguimiento de ninguno de los pacientes	Alto Tiempo de seguimiento insuficiente (<2 años) para evaluar adecuadamente todos los pacientes incluidos en el estudio	Bajo Seguimiento adecuado, 3 años o más No hubo discontinuación del seguimiento de ninguno de los pacientes	Bajo Seguimiento adecuado (10 años) Pérdida de un paciente por fallecimiento	Medio Seguimiento adecuado (2 años) En 26/30 pacientes se hizo el seguimiento hasta el final (2 años)

* Se ha determinado en diferentes estudios que el tiempo de seguimiento adecuado en la radiocirugía funcional para la epilepsia es de al menos 2 años para determinar adecuadamente la eficacia de la intervención (Grewal *et al.*, 2018).

Anexo 13. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios económicos en radiocirugía estereotáctica en epilepsia refractaria (27)

Descripción	Langfitt et al., 2019 (45)	Han et al., 2015 (46)	Descripción
1	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN ¿El estudio establece claramente su objetivo y la pregunta de investigación?	Sí El objetivo del estudio está claramente definido	Sí El objetivo del estudio está claramente definido
2	¿La evaluación económica se efectúa de modo general y posteriormente, si los datos lo permiten, en subgrupos de población (edad, sexo, grado de severidad y niveles de riesgo) en el caso de que haya diferencias relevantes en la efectividad o en los costes entre ellos?	No La evaluación económica solo se hace de modo general; no hay datos por subgrupos	No La evaluación económica solo se hace de modo general; no hay datos por subgrupos
3	PERSPECTIVA ¿La evaluación económica incluye tanto la perspectiva social como la del financiador (Sistema Nacional de Salud)?	No Solo se incluye la evaluación del financiador	No Es una evaluación general; no se realiza desde diferentes perspectivas
4	¿Se presentan ambas perspectivas de forma separada y diferenciada?	NP	NP
5	OPCIONES A COMPARAR ¿Se compara la tecnología con, como mínimo, la práctica clínica habitual?	Sí Se compara la radiocirugía estereotáctica con la cirugía abierta	Sí Se compara la radiocirugía con la unidad de Gamma Knife con la cirugía abierta
6	¿Se justifica claramente la elección de la opción a comparar?	Sí Son las dos técnicas más usadas para la epilepsia refractaria	Sí Son las dos técnicas más usadas para la epilepsia refractaria
7	TIPO DE EVALUACIÓN ¿Se justifica de forma razonable el tipo de análisis elegido en relación con la cuestión planteada?	Sí Se realiza un análisis de tendencia en el tiempo	No Es un análisis de coste puntual
8	DATOS DE EFICACIA/EFFECTIVIDAD ¿Se detalla con precisión la fuente utilizada para la obtención de datos de eficacia y/o efectividad?	Sí Ensayo clínico aleatorizado ROSE	En parte Los datos de eficacia se publican en el mismo estudio, pero muy poco detallado
9	¿Se detallan con precisión el diseño y los métodos utilizados?	En parte Resumen del ensayo y mención de la referencia donde se puede encontrar la información detallada	No No se especifica el diseño del estudio

Descripción	Langfitt et al., 2019 (45)	Han et al., 2015 (46)	Descripción
10	MEDIDAS DE RESULTADO ¿Las medidas de resultado seleccionadas son clínicamente relevantes (medida de eficacia/efectividad final)?	Sí Se mide la disminución de las crisis epilépticas	Sí Se mide el control de las crisis epilépticas
11	¿Las escalas sociales de valoración de la calidad de vida relacionada con la salud han sido validadas a partir de una muestra representativa de la población?	Sí Se utiliza la escala QOLIE-89, validada para pacientes con epilepsia	No No se valora la calidad de vida
12	UTILIZACIÓN DE RECURSOS Y COSTES ¿Se ajustan los costes recogidos a la perspectiva de análisis seleccionada?	Sí	NP No hay una perspectiva de análisis, por lo que los costes recogidos no se pueden ajustar
13	¿Se han separado y se detallan de forma adecuada las unidades físicas de los costes y los datos de costes?	Sí Las unidades vienen bien detalladas	Sí Las unidades vienen bien detalladas
14	HORIZONTE TEMPORAL DE LOS COSTES Y BENEFICIOS ¿Es el horizonte temporal considerado el más adecuado para captar todos los efectos diferenciales de las tecnologías evaluadas sobre la salud y los recursos empleados?	Sí Los datos se recogen durante 3 años	No Se recoge un dato puntual de coste
15	MODELIZACIÓN En caso de aplicar técnicas de modelaje, ¿se justifica y es transparente la elección del modelo utilizado, así como los parámetros y supuestos clave de este?	NP No se aplican técnicas de modelaje	NP No se aplican técnicas de modelaje
16	DESCUENTOS PARA COSTES Y BENEFICIOS ¿Se descuentan los costes y resultados que se producen en el futuro empleando la misma tasa?	Sí No En parte NP	No No se tienen en cuenta costes y resultados del futuro
17	VARIABILIDAD E INCERTIDUMBRE ¿Se realizó un análisis de sensibilidad?	No En métodos no se describe un análisis de sensibilidad	No En métodos no se describe un análisis de sensibilidad
18	¿Se justificaron los parámetros clave del estudio y la distribución estadística de las variables analizadas en el análisis de sensibilidad?	NP	NP
19	EQUIDAD En el caso de incorporar argumentos de justicia social en la evaluación (análisis de equidad), ¿se presenta este análisis de forma desagregada disgregada del caso principal y son transparentes los argumentos empleados?	NP	NP
20	TRANSFERIBILIDAD DE DATOS ¿Permite el informe extraer conclusiones sobre la transferibilidad o extrapolación de sus resultados a otros contextos?	Sí	No

Descripción	Langfitt et al., 2019 (45)	Han et al., 2015 (46)	Descripción
21	PRESENTACIÓN DE RESULTADOS ¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental (ICER) y a su vez de forma desagregada (costes y resultados de las alternativas)?	Sí Los resultados se presentan en conjunto y desgregados	No Se presenta un coste total únicamente
22	LIMITACIONES DE TRABAJO ¿Se presentan de manera crítica y transparente las limitaciones o puntos débiles del análisis?	Sí Las limitaciones están bien descritas	No No se describen las limitaciones del estudio
23	CONCLUSIONES ¿Las conclusiones del estudio responden a la pregunta de investigación y se desprenden de los resultados obtenidos?	Sí Se responde a la pregunta de investigación	Sí Se responde a la pregunta de investigación
24	CONFLICTO DE INTERÉS ¿Se indica quién encarga, apoya o financia el estudio?	Sí Se indica la financiación del estudio	No No se indica la financiación del estudio
25	¿Se informa sobre la posible existencia de conflicto de interés?	Sí Los autores declaran no tener conflicto de interés	No No se informa sobre la posible existencia de conflicto de interés

NP: no procede.

Anexo 14. Estrategia de búsqueda definida por la AQUAS para radiocirugía estereotáctica en temblor esencial farmacorresistente

Descripción	Alcance
Población	Participantes >18 años con diagnóstico de temblor esencial refractario al tratamiento habitual
Intervención	Radiocirugía funcional (Gamma Knife, Cyber Knife y acelerador lineal)
Comparador	Otro tipo de tratamiento (farmacológico, de cirugía u otro) o no tratamiento
Resultados	Los que han considerado los expertos clínicos que han realizado la priorización de variables
Diseño	Todo tipo
Periodo de tiempo	Preferentemente los últimos 5 años, ampliable a 10 si hay pocas referencias

Descripción	Alcance
<p>Términos de búsqueda:</p> <p>PUBMED</p> <p>("Radiosurgery"[Mesh] OR "Stereotactic Radiosurgery" OR Radiosurgery OR "Gamma Knife" OR "Linear Accelerator" OR LINAC OR CyberKnife OR (stereotactic[title] OR stereotax*[title])) AND ("Essential Tremor"[Mesh] OR "Essential Tremors" "essential tremor" OR "Benign Essential Tremor")</p> <p>SCOPUS</p> <p>(TITLE-ABS-KEY ((stereotact* OR stereotax*) W/2 radiosurg*) OR (gamma W/2 knife) OR gammaknife OR cyberknife OR radiosurg* OR (linear W/2 accelerator*) OR linac) AND TITLE-ABS-KEY ((essential OR familial) W/3 tremor*)) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2013) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2012) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2011) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2010))</p> <p>COCHRANE</p> <p>"Stereotactic Radiosurgery" OR Radiosurgery OR "Gamma Knife" OR "Linear Accelerator" OR LINAC OR CyberKnife en Título Resumen Palabra clave AND "Essential Tremor" OR "Essential Tremors" OR "Benign Essential Tremor" en Título Resumen Palabra clave - (Se han buscado variaciones de la palabra)</p> <p>iHTA</p> <p>((radiosurg* OR stereot* OR "gamma knife" OR gammaknife OR linac OR cyberknife)[Title] FROM 2010 TO 2021)</p>	

Anexo 15. Listado de publicaciones excluidas y motivo de exclusión de radiocirugía estereotáctica en temblor esencial farmacorresistente

Referencia	Motivo de exclusión
Ravikumar <i>et al.</i> , 2017 (67)	Estudio de costes; no aporta evidencia en este apartado. A incluir en el apartado coste-efectividad
Elaimy <i>et al.</i> , 2010 (208)	Se dispone de estudios en temblor esencial con un nivel de evidencia superior
Campbell <i>et al.</i> , 2015 (209)	Revisión de la literatura narrativa que incluye los mismos estudios individuales incluidos en el informe publicados a partir de 2010. No aporta evidencia nueva
Dallapiazza <i>et al.</i> , 2018 (210)	Revisión de la literatura narrativa que incluye los mismos estudios individuales incluidos en el informe publicados a partir de 2010. No aporta evidencia nueva
Elble <i>et al.</i> , 2018 (211)	Revisión de la literatura narrativa que incluye los mismos estudios individuales incluidos en el informe publicados a partir de 2010. No aporta evidencia nueva
Mitchell <i>et al.</i> , 2020 (212)	Revisión de la literatura narrativa que incluye los mismos estudios individuales incluidos en el informe publicados a partir de 2010. No aporta evidencia nueva
Niranjan <i>et al.</i> , 2019 (59)	Revisión de la literatura narrativa que incluye los mismos estudios individuales incluidos en el informe publicados a partir de 2010. No aporta evidencia nueva
Walters <i>et al.</i> , 2019 (213)	Revisión de la literatura narrativa que incluye los mismos estudios individuales incluidos en el informe publicados a partir de 2010. No aporta evidencia nueva
Witjas-Slucki, 2018 (214)	Revisión de la literatura narrativa que incluye los mismos estudios individuales incluidos en el informe publicados a partir de 2010. No aporta evidencia nueva
Zappia <i>et al.</i> , 2015 (215)	Se dispone de una revisión sistemática de 2019 que incluye los mismos estudios incluidos en el informe, no aporta evidencia nueva

Referencia	Motivo de exclusión
Witjas <i>et al.</i> , 2016 (216)	Revisión de la literatura narrativa que incluye los mismos estudios individuales incluidos en el informe publicados a partir de 2010. No aporta evidencia nueva
Zesiewicz <i>et al.</i> , 2011 (217)	Revisión de la literatura narrativa que incluye los mismos estudios individuales incluidos en el informe publicados a partir de 2010. No aporta evidencia nueva

Anexo 16. Listado de publicaciones excluidas y motivo de exclusión de radiocirugía estereotáctica en temblor esencial farmacorresistente

(metaanálisis publicado por Schreglmann *et al.*, 2018 [54])

Referencia	Motivo de exclusión
Álvarez <i>et al.</i> , 2005 (218)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Baron <i>et al.</i> , 1996 (219)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Dogali <i>et al.</i> , 1995 (220)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Favre <i>et al.</i> , 2000 (221)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Jankovic <i>et al.</i> , 1995 (222)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Jimenez <i>et al.</i> , 2006 (223)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Kondziolka <i>et al.</i> , 1999 (224)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Kondziolka <i>et al.</i> , 2008 (152)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Lai <i>et al.</i> , 2000 (225)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Laitinen <i>et al.</i> , 1992 (226)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Lang <i>et al.</i> , 1997 (227)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Mathieu <i>et al.</i> , 2007 (41)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Merello <i>et al.</i> , 1999 (228)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010

Referencia	Motivo de exclusión
Merello et al., 2009 (229)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Moriyama et al., 1999 (230)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Niranjan et al., 2000 (231)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Parkin et al., 2001 (232)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Patel et al., 2003 (233)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Su et al., 2002 (234)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Su et al., 2003 (235)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Tseng et al., 2007 (236)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Vitek et al., 2003 (237)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Yen et al., 2005 (238)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Zirh et al., 1999 (239)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010

Anexo 17. Listado de publicaciones excluidas y motivo de exclusión de radiocirugía estereotáctica en temblor esencial farmacorresistente

(revisión sistemática publicada por Martínez-Moreno *et al.*, 2019 [55])

Referencia	Motivo de exclusión
Rohtstein <i>et al.</i> , 2010 (240)	Se dispone de estudios en Parkinson con un nivel de evidencia superior
Elaimy <i>et al.</i> , 2010 (208)	Se dispone de estudios en Parkinson con un nivel de evidencia superior
Mojica <i>et al.</i> , 2011 (241)	Estudio en epilepsia farmacorresistente que incluye pacientes pediátricos
Bonnen <i>et al.</i> , 1997 (242)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Duma <i>et al.</i> , 1998 (243)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010

Referencia	Motivo de exclusión
Duma <i>et al.</i> , 1999 (244)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Friedman <i>et al.</i> , 1999 (245)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Friebs <i>et al.</i> , 1995 (246)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Jawahar <i>et al.</i> , 2004 (247)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Hirato <i>et al.</i> , 1995 (248)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Keep <i>et al.</i> , 2002 (249)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Kondziolka <i>et al.</i> , 2008 (152)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Lindquist <i>et al.</i> , 1992 (250)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Mathieu <i>et al.</i> , 2007 (41)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Niranjan <i>et al.</i> , 1999 (251)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Niranjan <i>et al.</i> , 2000 (231)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Ohye <i>et al.</i> , 1996 (252)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Ohye <i>et al.</i> , 2000 (253)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Ohye <i>et al.</i> , 2002 (254)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Ohye <i>et al.</i> , 2005 (255)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Ohye <i>et al.</i> , 2009 (256)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Okun <i>et al.</i> , 2001 (257)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Pan <i>et al.</i> , 1996 (258)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Rand <i>et al.</i> , 1993 (259)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010

Referencia	Motivo de exclusión
Young <i>et al.</i> , 1996 (260)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Young <i>et al.</i> , 1998 (261)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Young <i>et al.</i> , 2000 (262)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010

* Artículos previamente mencionados como excluidos en el anexo 16.

Anexo 18. Calidad metodológica de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis en radiocirugía estereotáctica en temblor esencial farmacorresistente: AMSTAR (24)

Descripción	Schreglmann <i>et al.</i> , 2018 (54)	Martínez-Moreno <i>et al.</i> , 2019 (55)
¿El diseño se proporcionó <i>a priori</i> ?	Sí	Si
¿La selección de estudios y extracción de datos se realizó por pares?	Sí	Si
¿Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Si
¿El tipo de publicación (es decir, literatura gris) se empleó como un criterio de inclusión?	No se puede responder	No se puede responder
¿Se proporcionó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?	Sí	No
¿Se proporcionaron las características de los estudios incluidos?	Sí	Si
¿Se evaluó y documentó la calidad de la evidencia de los estudios incluidos?	Sí	Si
¿Se empleó de manera adecuada la calidad de la evidencia de los estudios incluidos en la formulación de conclusiones?	Sí	Si
¿Se emplearon métodos adecuados para el análisis agregado de los hallazgos de los estudios?	Sí	No se puede responder
¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación?	No se puede responder	No se puede responder
¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?	Sí	No
Puntuación	9/11	6/11

AMSTAR: A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews.

Anexo 19. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en temblor esencial farmacorresistente (OSTEBA) (26)

	Niranjan et al., 2016 (58)	Frentress et al., 2010 (53)	Lim et al., 2010 (57)	Witjas et al., 2015 (61)	Niranjan et al., 2018 (63)	Cho et al., 2015 (52)	Young et al., 2014 (66)	Kooshkabadi et al., 2013 (56)	Ohye et al., 2011 (60)	Pérez-Sánchez et al., 2020 (10)
<p>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</p> <p>El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida</p>	Muy bien Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas	Muy bien Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas	Muy bien Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas	Muy bien Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas	Muy bien Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas	Muy bien Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas	Muy bien Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas	Muy bien Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas	Muy bien Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas	Muy bien Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas
<p>MÉTODO</p> <p>La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio</p>	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos. No hay grupo de comparación	Mal Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión no definidos. No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Mal Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión no definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Mal Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión no definidos No hay grupo de comparación	Mal Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión no definidos No hay grupo de comparación	Mal Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión no definidos No hay grupo de comparación	Mal Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión no definidos No hay grupo de comparación

	Niranjan et al., 2016 (58)	Frentress et al., 2010 (53)	Lim et al., 2010 (57)	Witjas et al., 2015 (61)	Niranjan et al., 2018 (63)	Cho et al., 2015 (52)	Young et al., 2014 (66)	Kooshkabadi et al., 2013 (56)	Ohye et al., 2011 (60)	Pérez-Sánchez et al., 2020 (10)
<p>RESULTADOS</p> <p>Los resultados del estudio están claramente descritos</p>	<p>Muy bien</p> <p>Resultados claramente descritos.</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultados</p> <p>Se indica el seguimiento de los pacientes</p>	<p>Muy bien</p> <p>Resultados claramente descritos y evaluación ciega</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultados</p> <p>Se indica el seguimiento de los pacientes</p>	<p>Muy bien</p> <p>Resultados claramente descritos y evaluación ciega</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultados</p> <p>Se indica el seguimiento de los pacientes</p>	<p>Muy bien</p> <p>Resultados claramente descritos y evaluación ciega</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultados</p> <p>Se indica el seguimiento de los pacientes</p>	<p>Muy bien</p> <p>Resultados claramente descritos.</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultados</p> <p>Se indica el seguimiento de los pacientes</p>	<p>Muy bien</p> <p>Resultados claramente descritos.</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultados</p> <p>Se indica el seguimiento de los pacientes</p>	<p>Muy bien</p> <p>Resultados claramente descritos.</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultados</p> <p>Se indica el seguimiento de los pacientes</p>	<p>Muy bien</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultados</p> <p>Se indica el seguimiento de los pacientes</p>	<p>Muy bien</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultados</p> <p>Se indica el seguimiento de los pacientes</p>	<p>Muy bien</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultados</p> <p>Se indica el seguimiento de los pacientes</p>
<p>CONCLUSIONES</p> <p>Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Bien</p> <p>Las limitaciones del estudio se detallan y se explica cómo afecta a los resultados obtenidos</p>	<p>Bien</p> <p>Las limitaciones del estudio se detallan y se explica cómo afecta a los resultados obtenidos</p>	<p>Bien</p> <p>Las limitaciones del estudio se detallan y se explica cómo afecta a los resultados obtenidos</p>	<p>Bien</p> <p>Las limitaciones del estudio se detallan y se explica cómo afecta a los resultados obtenidos</p>	<p>Bien</p> <p>Las limitaciones del estudio se detallan y se explica cómo afecta a los resultados obtenidos</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Bien</p> <p>Las limitaciones del estudio se detallan y se explica cómo afecta a los resultados obtenidos</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Bien</p> <p>Las limitaciones del estudio se detallan y se explica cómo afecta a los resultados obtenidos</p>
<p>CONFLICTOS DE INTERÉS</p> <p>Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?</p>	<p>Regular</p> <p>No se especifica si existe conflicto de interés o no</p>	<p>Mal</p> <p>No se indica si hay conflictos de interés</p>	<p>Regular</p> <p>Autores empleados y/o remunerados por empresas patrocinadoras</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>	<p>Regular</p> <p>Autores empleados y/o remunerados por empresas patrocinadoras</p>	<p>Regular</p> <p>Autores pagados por empresas del mismo campo de investigación</p>	<p>Regular</p> <p>No se especifica si existe conflicto de interés o no</p>	<p>Regular</p> <p>Autores empleados y/o remunerados por empresas patrocinadoras</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	Media	Media	Media	Media	Media	Baja	Media	Media	Media	Media

Anexo 20. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en temblor esencial farmacorresistente (ACROBAT-NRSI) (Sterne *et al.*, 2016)

Limitación	Niranjan <i>et al.</i> , 2016 (58)	Frentress <i>et al.</i> , 2010 (53)	Lim <i>et al.</i> , 2010 (57)	Witjas <i>et al.</i> , 2015 (61)	Niranjan <i>et al.</i> , 2018 (63)	Cho <i>et al.</i> , 2015 (52)	Young <i>et al.</i> , 2014 (66)	Kooshkabadi <i>et al.</i> , 2013 (56)	Ohye <i>et al.</i> , 2011 (60)	Pérez-Sánchez <i>et al.</i> , 2020 (10)
En los criterios de inclusión (sesgo de selección)	Bajo; todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Bajo; todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Bajo; todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Bajo; todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Bajo; todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Bajo; todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Bajo; todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Bajo; todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Bajo; todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Bajo; todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos
En la medida de los resultados (sesgo de detección)	Bajo; adecuada detección de las variables de resultado con la correspondiente escala validada (FTM)	Bajo; adecuada detección de las variables de resultado con la correspondiente escala validada (UPDRS y CRST)	Bajo; adecuada detección de las variables de resultado con la correspondiente escala validada (FTM)	Bajo; adecuada detección de las variables de resultado con la correspondiente escala validada (FTM)	Bajo; adecuada detección de las variables de resultado con la correspondiente escala validada (FTM)	Bajo; adecuada detección de las variables de resultado con la correspondiente escala validada (FTM)	Bajo; adecuada detección de las variables de resultado con la correspondiente escala validada (FTM)	Bajo; adecuada detección de las variables de resultado con la correspondiente escala validada (FTM)	Bajo; adecuada detección de las variables de resultado con la correspondiente escala validada (FTM)	Bajo; adecuada detección de las variables de resultado con la correspondiente escala validada (FTM)
En el control de los factores de confusión (sesgo de confusión)	Alto; no existe un grupo comparador	Alto; no se indica si los pacientes reciben algún tipo de medicación y no existe un grupo comparador	Alto; no existe un grupo comparador	Medio; no existe un grupo comparador pero un evaluador ciego	Alto; no existe un grupo comparador	Alto; no existe un grupo comparador	Alto; no existe un grupo comparador	Alto; no existe un grupo comparador	Alto; no existe un grupo comparador	Alto; no existe un grupo comparador

Limitación	Niranjan <i>et al.</i> , 2016 (58)	Frentress <i>et al.</i> , 2010 (53)	Lim <i>et al.</i> , 2010 (57)	Witjas <i>et al.</i> , 2015 (61)	Niranjan <i>et al.</i> , 2018 (63)	Cho <i>et al.</i> , 2015 (52)	Young <i>et al.</i> , 2014 (66)	Kooshkabadi <i>et al.</i> , 2013 (56)	Ohye <i>et al.</i> , 2011 (60)	Pérez-Sánchez <i>et al.</i> , 2020 (10)
En el seguimiento de los pacientes o su duración (sesgo de desgaste)	Medio; tiempo de seguimiento adecuado pero heterogéneo entre pacientes Solo hubo seguimiento prolongado de 3 casos	Bajo; seguimiento adecuado, entre 2-19 años No hubo discontinuación del seguimiento de ninguno de los pacientes	Bajo; seguimiento adecuado, 24 meses No hubo discontinuación del seguimiento de ninguno de los pacientes	Medio; tiempo de seguimiento adecuado 11 pacientes no completaron la fase de seguimiento	Medio; seguimiento adecuado, de 17 años No especifica si hubo discontinuación o no de pacientes en el seguimiento	Bajo; seguimiento adecuado (9 a 144 meses) No hubo discontinuación del seguimiento de ninguno de los pacientes	Medio; seguimiento adecuado, 91 meses 4 pacientes no completaron la fase de seguimiento	Bajo; seguimiento adecuado, 24 meses No hubo discontinuación del seguimiento de ninguno de los pacientes	Medio; seguimiento adecuado, 4 años 7 pacientes no completaron la fase de seguimiento	Bajo; seguimiento adecuado, 30 meses No hubo discontinuación del seguimiento de ninguno de los pacientes

ACROBAT-NRSI: Risk of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions.

Anexo 21. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios económicos en radiocirugía estereotáctica en temblor esencial farmacorresistente (27)

	Descripción	Ravikumar et al., 2017 (67)	McIceland et al., 2017 (68)
1	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN ¿El estudio establece claramente su objetivo y la pregunta de investigación?	Sí El objetivo del estudio está claramente definido	Sí El objetivo del estudio está claramente definido
2	¿La evaluación económica se efectúa de modo general y posteriormente, si los datos lo permiten, en subgrupos población (edad, sexo, grado de severidad y niveles de riesgo) en el caso de que haya diferencias relevantes en la efectividad o en los costes entre ellos?	No La evaluación económica solo se hace de modo general, no hay datos por subgrupos	No La evaluación económica solo se hace de modo general, no hay datos por subgrupos
3	PERSPECTIVA ¿La evaluación económica incluye tanto la perspectiva social como la del financiador (Sistema Nacional de Salud)?	No No se incluye revisión de diferentes perspectivas	No Es una evaluación general, no se realiza desde diferentes perspectivas
4	¿Se presentan ambas perspectivas de forma separada y diferenciada?	NP	NP
5	OPCIONES A COMPARAR ¿Se compara la tecnología con, como mínimo, la práctica clínica habitual?	Sí Se comparan las 3 intervenciones más comunes para temblor esencial	Sí Se compara la radiocirugía estereotáctica frente la estimulación cerebral profunda
6	¿Se justifica claramente la elección de la opción a comparar?	Sí Son las técnicas más usadas para temblor esencial	Sí Son las técnicas más usadas para temblor esencial
7	TIPO DE EVALUACIÓN ¿Se justifica de forma razonable el tipo de análisis elegido en relación con la cuestión planteada?	Sí	Sí
8	DATOS DE EFICACIA/EFFECTIVIDAD ¿Se detalla con precisión la fuente utilizada para la obtención de datos de eficacia y/o efectividad?	Sí Metaanálisis	Sí Se indica la búsqueda literaria que se realizó
9	¿Se detallan con precisión el diseño y los métodos utilizados?	Si	Si Se especifica los métodos utilizados y cálculos realizados
10	MEDIDAS DE RESULTADO ¿Las medidas de resultado seleccionadas son clínicamente relevantes (medida de eficacia/efectividad final)?	Si La variable de efectividad es relevante	No Únicamente se mide costes, no hay análisis de eficacia o efectividad

	Descripción	Ravikumar et al., 2017 (67)	Mciccelland et al., 2017 (68)
11	¿Las escalas sociales de valoración de la calidad de vida relacionada con la salud han sido validadas a partir de una muestra representativa de la población?	NP No se mide la calidad de vida	NP No se mide la calidad de vida
12	UTILIZACIÓN DE RECURSOS Y COSTES ¿Se ajustan los costes recogidos a la perspectiva de análisis seleccionada?	Sí	NP No hay una perspectiva de análisis, por lo que los costes recogidos no se pueden ajustar
13	¿Se han separado y se detalla de forma adecuada las unidades físicas de los costes y los datos de costes?	Sí Las unidades vienen bien detalladas	Sí Las unidades vienen bien detalladas
14	HORIZONTE TEMPORAL DE LOS COSTES Y BENEFICIOS ¿Es el horizonte temporal considerado el más adecuado para captar todos los efectos diferenciales de las tecnologías evaluadas sobre la salud y los recursos empleados?	NP No hay horizonte temporal	NP No hay horizonte temporal
15	MODELIZACIÓN En caso de aplicar técnicas de modelaje, ¿se justifica y es transparente la elección del modelo utilizado, así como los parámetros y supuestos clave de este?	NP No se aplica técnicas de modelaje	NP No se aplica técnicas de modelaje
16	DESCUENTOS PARA COSTES Y BENEFICIOS ¿Se descuentan los costes y resultados que se producen en el futuro empleando la misma tasa?	No No se tienen en cuenta costes y resultados del futuro	No No se tienen en cuenta costes y resultados del futuro
17	VARIABILIDAD E INCERTIDUMBRE ¿Se realizó un análisis de sensibilidad?	Sí En métodos se describe un análisis de sensibilidad Monte Carlo	No En métodos no se describe un análisis de sensibilidad
18	¿Se justificaron los parámetros clave del estudio y la distribución estadística de las variables analizadas en el análisis de sensibilidad?	NP	NP
19	EQUIDAD En el caso de incorporar argumentos de justicia social en la evaluación (análisis de equidad), ¿se presenta este análisis de forma desagregada del caso principal y son transparentes los argumentos empleados?	NP	NP
20	TRANSFERIBILIDAD DE DATOS ¿Permite el informe extraer conclusiones sobre la transferibilidad o extrapolación de sus resultados a otros contextos?	Sí	Sí
21	PRESENTACIÓN DE RESULTADOS ¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental (ICER) y a su vez de forma desagregada (costes y resultados de las alternativas)?	Sí Los resultados se presentan en conjunto y desgregados	Sí Los resultados se presentan en conjunto y desgregados

	Descripción	Ravikumar et al., 2017 (67)	McIceland et al., 2017 (68)
22	LIMITACIONES DE TRABAJO ¿Se presentan de manera crítica y transparente las limitaciones o puntos débiles del análisis?	Sí Las limitaciones están bien descritas	Sí Las limitaciones están bien descritas
23	CONCLUSIONES ¿Las conclusiones del estudio responden a la pregunta de investigación y se desprenden de los resultados obtenidos?	Sí Se responde a la pregunta de investigación	Sí Se responde a la pregunta de investigación
24	CONFLICTO DE INTERÉS ¿Se indica quién encarga, apoya o financia el estudio?	Sí Se indica la financiación del estudio	Sí Se indica la financiación del estudio
25	¿Se informa sobre la posible existencia de conflicto de interés?	Sí Los autores declaran no tener conflicto de interés	Sí Los autores declaran no tener conflicto de interés

Anexo 22. Estrategia de búsqueda definida por la AQuAS para radiocirugía estereotáctica en temblor farmacorresistente para la enfermedad de Parkinson

Descripción	Alcance
Población	Participantes >18 años con diagnóstico de la enfermedad de Parkinson refractario al tratamiento farmacológico
Intervención	Radiocirugía funcional (Gamma Knife, Cyber Knife y acelerador lineal)
Comparador	Tratamiento farmacológico oral, duodopa (infusión intestinal), cirugía convencional (estimulación cerebral profunda)
Resultados	Los que han considerado los expertos clínicos que han realizado la priorización de variables
Diseño	Todo tipo
Periodo de tiempo	Preferentemente los últimos 5 años, ampliable a 10 si hay pocas referencias

Descripción	Alcance
<p>Términos de búsqueda:</p> <p>PUBMED</p> <p>Search: ("Radiosurgery"[Mesh] OR "Stereotactic Radiosurgery" OR Radiosurgery OR "Gamma Knife" OR "Linear Accelerator" OR LINAC OR CyberKnife OR (stereotactic[title] OR stereotax*[title])) AND (("Parkinson Disease"[Mesh] OR "Parkinson Disease" OR "Parkinson's Disease" OR Parkinson*[title])) Filters: in the last 10 years Sort by: Most Recent</p> <p>SCOPUS</p> <p>(TITLE-ABS-KEY (((stereotact* OR stereotax*) W/2 radiosurg*) OR (gamma W/2 knife) OR gammaknife OR cyberknife OR radiosurg* OR (linear W/2 accelerator*) OR linac) AND TITLE-ABS-KEY (parkinson*)) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2013) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2012) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2011) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2010))</p> <p>COCHRANE</p> <p>"Stereotactic Radiosurgery" OR Radiosurgery OR "Gamma Knife" OR "Linear Accelerator" OR LINAC OR CyberKnife in Title Abstract Keyword AND "Parkinson Disease" OR "Parkinson's Disease" OR Parkinson* in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched) 2010-2020</p> <p>iHTA</p> <p>((radiosurg* OR stereot* OR "gamma knife" OR gammaknife OR linac OR cyberknife)[Title] FROM 2010 TO 2021)</p>	

Anexo 23. Listado de publicaciones excluidas y motivo de exclusión de radiocirugía estereotáctica en temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson

Referencia	Motivo de exclusión
Dallapiazza <i>et al.</i> , 2018	Población de estudio no presenta la indicación a evaluar
Kim <i>et al.</i> , 2018	Se dispone de estudios en epilepsia refractaria con un nivel de evidencia superior
Mitchell <i>et al.</i> , 2020	Revisión de la literatura narrativa que incluye los mismos estudios individuales incluidos en el informe publicados a partir de 2010. No aporta evidencia nueva
Niranjan <i>et al.</i> 2019	Revisión de la literatura narrativa que incluye los mismos estudios individuales incluidos en el informe publicados a partir de 2010. No aporta evidencia nueva
Walters <i>et al.</i> , 2019	Revisión de la literatura narrativa que incluye los mismos estudios individuales incluidos en el informe publicados a partir de 2010. No aporta evidencia nueva
Witjas-Slucki, 2018	Revisión de la literatura narrativa que incluye los mismos estudios individuales incluidos en el informe publicados a partir de 2010. No aporta evidencia nueva
Higuchi <i>et al.</i> , 2017	Revisión de la literatura narrativa que incluye los mismos estudios individuales incluidos en el informe publicados a partir de 2010. No aporta evidencia nueva

Anexo 24. Listado de publicaciones excluidas y motivo de exclusión de radiocirugía estereotáctica en temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson

(metaanálisis publicado por Schreglmann *et al.*, 2018 [54])

Referencia	Motivo de exclusión
Young <i>et al.</i> , 2010 (66)	Estudio que únicamente incluye pacientes con temblor esencial farmacorresistente
Álvarez <i>et al.</i> , 2005 (218)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Baron <i>et al.</i> , 1996 (219)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Dogati <i>et al.</i> , 1995 (220)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Favre <i>et al.</i> , 2000 (221)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Janjovic <i>et al.</i> , 1995 (222)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Jimenez <i>et al.</i> , 2006 (223)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Kondziolka <i>et al.</i> , 1999 (224)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Kondziolka <i>et al.</i> , 2008 (152)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Lai <i>et al.</i> , 2000 (225)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Laitinen <i>et al.</i> , 1992 (226)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Lang <i>et al.</i> , 1997 (227)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Mathieu <i>et al.</i> , 2007 (41)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Merello <i>et al.</i> , 1999 (228)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Merello <i>et al.</i> , 2009 (229)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Moriyama <i>et al.</i> , 1999 (230)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010

Referencia	Motivo de exclusión
Niranjan <i>et al.</i> , 2000 (231)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Parkin <i>et al.</i> , 2001 (232)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Patel <i>et al.</i> , 2003 (233)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Su <i>et al.</i> , 2002 (234)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Su <i>et al.</i> , 2003 (235)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Tseng <i>et al.</i> , 2007 (236)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Vitek <i>et al.</i> , 2003 (237)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Yen <i>et al.</i> , 2005 (238)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Zirh <i>et al.</i> , 1999 (239)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010

Anexo 25. Listado de publicaciones excluidas y motivo de exclusión de radiocirugía estereotáctica en temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson

Referencia	Motivo de exclusión
Rohtstein <i>et al.</i> , 2010 (240)	Se dispone de estudios relacionados con la enfermedad de Parkinson con un nivel de evidencia superior
Elaimy <i>et al.</i> , 2010 (208)	Se dispone de estudios relacionados con la enfermedad de Parkinson con un nivel de evidencia superior
Mojica <i>et al.</i> , 2011 (241)	Estudio en temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson que incluye pacientes pediátricos
Cho <i>et al.</i> , 2015 (52)	Estudio que únicamente incluye únicamente pacientes con temblor esencial farmacorresistente
Young <i>et al.</i> , 2010 (66)	Estudio que únicamente incluye únicamente pacientes con temblor esencial farmacorresistente
Bonnen <i>et al.</i> , 1997 (242)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Duma <i>et al.</i> , 1998 (243)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010

Referencia	Motivo de exclusión
Duma <i>et al.</i> , 1999 (244)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Friedman <i>et al.</i> , 1999 (245)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Friehs <i>et al.</i> , 1995 (246)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Jawahar <i>et al.</i> , 2004 (247)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Hirato <i>et al.</i> , 1995 (248)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Keep <i>et al.</i> , 2002 (249)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Kondziolka <i>et al.</i> , 2008 (152)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Lindquist <i>et al.</i> , 1992 (250)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Mathieu <i>et al.</i> , 2007 (41)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Niranjan <i>et al.</i> , 1999 (251)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Niranjan <i>et al.</i> , 2000 (231)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Ohye <i>et al.</i> , 1996 (252)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Ohye <i>et al.</i> , 2000 (253)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Ohye <i>et al.</i> , 2002 (254)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Ohye <i>et al.</i> , 2005 (255)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Ohye <i>et al.</i> , 2009 (256)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Okun <i>et al.</i> , 2001 (257)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Pan <i>et al.</i> , 1996 (258)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Rand <i>et al.</i> , 1993 (259)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010

Referencia	Motivo de exclusión
Young <i>et al.</i> , 1996 (260)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Young <i>et al.</i> , 1998 (261)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010
Young <i>et al.</i> , 2000 (262)	Estudio en temblor esencial farmacorresistente y temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson publicado anterior a 2010

* Artículos previamente mencionados como excluidos en el anexo 24.

Anexo 26. Calidad metodológica de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis en radiocirugía estereotáctica en temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson: AMSTAR (24)

Descripción	Schreglmann <i>et al.</i> , 2018 (54)	Martínez-Moreno <i>et al.</i> , 2019 (108)
¿El diseño se proporcionó <i>a priori</i> ?	Sí	Si
¿La selección de estudios y extracción de datos se realizó por pares?	Sí	Si
¿Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Si
¿El tipo de publicación (es decir, literatura gris) se empleó como un criterio de inclusión?	No se puede responder	No se puede responder
¿Se proporcionó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?	Sí	No
¿Se proporcionaron las características de los estudios incluidos?	Sí	Si
¿Se evaluó y documentó la calidad de la evidencia de los estudios incluidos?	Sí	Si
¿Se empleó de manera adecuada la calidad de la evidencia de los estudios incluidos en la formulación de conclusiones?	Sí	Si
¿Se emplearon métodos adecuados para el análisis agregado de los hallazgos de los estudios?	Sí	No se puede responder
¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación?	No se puede responder	No se puede responder
¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?	Sí	No
Puntuación	9/11	6/11

AMSTAR: A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews.

Anexo 27. Calidad metodológica de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson (OSTEBA) (26)

Descripción	Young et al., 2014 (76)	Frentress et al., 2010 (53)	Lim et al., 2010 (57)	Witjas et al., 2015 (61)	Niranjan et al., 2018 (63)	Raju et al., 2017 (74)	Drummond et al., 2019 (73)	Kooshkabadi et al., 2013 (56)	Ohye et al., 2011 (60)	Sandoval et al., 2010 (75)	Pérez-Sánchez et al., 2020 (10)
<p>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</p> <p>El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida</p>	Muy bien	Muy bien	Muy bien	Muy bien	Muy bien	Muy bien	Bien	Muy bien	Muy bien	Muy bien	Muy bien
	Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas	Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas	Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas	Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas	Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas	Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas	Pregunta de investigación y variables de resultado (<i>outcomes</i>) definidas. No se señala a escala empleada	Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas	Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas	Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas	Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas
<p>MÉTODO</p> <p>La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio</p>	Regular	Mal	Regular	Regular	Mal	Mal	Regular	Mal	Mal	Mal	Mal
	Estudio no aleatorizado	Estudio no aleatorizado	Estudio no aleatorizado	Estudio no aleatorizado	Estudio no aleatorizado	Estudio no aleatorizado	Estudio no aleatorizado	Estudio no aleatorizado	Estudio no aleatorizado	Estudio no aleatorizado	Estudio no aleatorizado
	Criterios de inclusión definidos	Criterios de inclusión no definidos	Criterios de inclusión definidos	Criterios de inclusión definidos	Criterios de inclusión no definidos	Criterios de inclusión no definidos	Criterios de inclusión definidos	Criterios de inclusión no definidos	Criterios de inclusión no definidos	Criterios de inclusión no definidos	Criterios de inclusión no definidos
	No hay grupo de comparación	No hay grupo de comparación	No hay grupo de comparación	No hay grupo de comparación	No hay grupo de comparación	No hay grupo de comparación	No hay grupo de comparación	No hay grupo de comparación	No hay grupo de comparación	No hay grupo de comparación	No hay grupo de comparación

Descripción	Young et al., 2014 (76)	Frentress et al., 2010 (53)	Lim et al., 2010 (57)	Witjas et al., 2015 (61)	Niranjan et al., 2018 (63)	Raju et al., 2017 (74)	Drummond et al., 2019 (73)	Kooshkabadi et al., 2013 (56)	Ohye et al., 2011 (60)	Sandoval et al., 2010 (75)	Pérez-Sánchez et al., 2020 (10)
<p>RESULTADOS</p> <p>Los resultados del estudio están claramente descritos</p>	<p>Muy bien</p> <p>Resultados claramente descritos y evaluación ciega</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultados</p> <p>Se indica el seguimiento de los pacientes</p>	<p>Muy bien</p> <p>Resultados claramente descritos y evaluación ciega</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultados</p> <p>Se indica el seguimiento de los pacientes</p>	<p>Muy bien</p> <p>Resultados claramente descritos y evaluación ciega</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultados</p> <p>Se indica el seguimiento de los pacientes</p>	<p>Muy bien</p> <p>Resultados claramente descritos y evaluación ciega</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultados</p> <p>Se indica el seguimiento de los pacientes</p>	<p>Muy bien</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultados</p> <p>Se indica el seguimiento de los pacientes</p>	<p>Muy bien</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultados</p> <p>Se indica el seguimiento de los pacientes</p>	<p>Bien</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultados</p> <p>No se indica el seguimiento de los pacientes</p>	<p>Muy bien</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultados</p> <p>Se indica el seguimiento de los pacientes</p>	<p>Muy bien</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultados</p> <p>Se indica el seguimiento de los pacientes</p>	<p>Muy bien</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultados</p> <p>Se indica el seguimiento de los pacientes</p>	<p>Muy bien</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultados</p> <p>Se indica el seguimiento de los pacientes</p>
<p>CONCLUSIONES</p> <p>Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Bien</p> <p>Las limitaciones del estudio se detallan y se explica cómo afectan a los resultados obtenidos</p>	<p>Bien</p> <p>Las limitaciones del estudio se detallan y se explica cómo afectan a los resultados obtenidos</p>	<p>Bien</p> <p>Las limitaciones del estudio se detallan y se explica cómo afectan a los resultados obtenidos</p>	<p>Bien</p> <p>Las limitaciones del estudio se detallan y se explica cómo afectan a los resultados obtenidos</p>	<p>Bien</p> <p>Las limitaciones del estudio se detallan y se explica cómo afectan a los resultados obtenidos</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Bien</p> <p>Las limitaciones del estudio se detallan y se explica cómo afectan a los resultados obtenidos</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Bien</p> <p>Las limitaciones del estudio se detallan y se explica cómo afectan a los resultados obtenidos</p>
<p>CONFLICTOS DE INTERÉS</p> <p>Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?</p>	<p>Regular</p> <p>No se especifica si existe conflicto de interés o no</p>	<p>Mal</p> <p>No se indica si hay conflictos de interés</p>	<p>Regular</p> <p>Autores empleados y/o remunerados por empresas patrocinadoras</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>	<p>Regular</p> <p>Autores empleados y/o remunerados por empresas patrocinadoras</p>	<p>Regular</p> <p>Autores empleados y/o remunerados por empresas patrocinadoras</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>	<p>Regular</p> <p>Autores empleados y/o remunerados por empresas patrocinadoras</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>	<p>Mal</p> <p>No se indica si hay conflictos de interés</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>

Descripción	Young et al., 2014 (76)	Frentress et al., 2010 (53)	Lim et al., 2010 (57)	Witjas et al., 2015 (61)	Niranjan et al., 2018 (63)	Raju et al., 2017 (74)	Drummond et al., 2019 (73)	Kooshkabadi et al., 2013 (56)	Ohye et al., 2011 (60)	Sandoval et al., 2010 (75)	Pérez-Sánchez et al., 2020 (10)
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	Media	Media	Media	Media	Media	Baja	Media	Media	Media	Baja	Media

OSTEBA: Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco.

Anexo 28. Riesgo de sesgo de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en temblor farmacorresistente por la enfermedad de Parkinson (ACROBAT-NRSI) (Sterne *et al.*, 2016)

Limitación	Young et al., 2014 (76)	Frentress et al., 2010 (53)	Lim et al., 2010 (57)	Witjas et al., 2015 (61)	Niranjan et al., 2018 (63)	Raju et al., 2017 (74)	Drummond et al., 2019 (73)	Kooshkabadi et al., 2013 (56)	Ohye et al., 2011 (60)	Sandoval et al., 2010 (75)	Pérez-Sánchez et al., 2020 (10)
En los criterios de inclusión	Medio	Medio	Medio	Medio	Medio	Medio	Medio	Medio	Medio	Medio	Medio
(sesgo de selección)	No existe aleatorización en la selección de los pacientes	No existe aleatorización en la selección de los pacientes	No existe aleatorización en la selección de los pacientes	No existe aleatorización en la selección de los pacientes	No existe aleatorización en la selección de los pacientes	No existe aleatorización en la selección de los pacientes	No existe aleatorización en la selección de los pacientes	No existe aleatorización en la selección de los pacientes	No existe aleatorización en la selección de los pacientes	No existe aleatorización en la selección de los pacientes	No existe aleatorización en la selección de los pacientes
	Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos

Limitación	Young et al., 2014 (76)	Frentress et al., 2010 (53)	Lim et al., 2010 (57)	Witjas et al., 2015 (61)	Niranjan et al., 2018 (63)	Raju et al., 2017 (74)	Drummond et al., 2019 (73)	Kooshkabadi et al., 2013 (56)	Ohye et al., 2011 (60)	Sandoval et al., 2010 (75)	Pérez-Sánchez et al., 2020 (10)
En la medida de los resultados (sesgo de detección)	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado con la correspondiente escala validada (FTM)	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado con la correspondiente escala validada (UPDRS y CRST)	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado con la correspondiente escala validada (FTM)	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado con la correspondiente escala validada (FTM)	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado con la correspondiente escala validada (FTM)	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado con la correspondiente escala validada (FTM)	Alto No se indican la escala ni el método utilizados para la valoración de la variable de resultado	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado con la correspondiente escala validada (FTM)	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado con la correspondiente escala validada (FTM)	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado con la correspondiente escala validada (FTM)	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado con la correspondiente escala validada (FTM)
En el control de los factores de confusión (sesgo de confusión)	Alto No existe un grupo comparador	Alto No se indica si los pacientes reciben algún tipo de medicación y no existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Medio No existe un grupo comparador pero un evaluador ciego	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador

Limitación	Young et al., 2014 (76)	Frentress et al., 2010 (53)	Lim et al., 2010 (57)	Witjas et al., 2015 (61)	Niranjan et al., 2018 (63)	Raju et al., 2017 (74)	Drummond et al., 2019 (73)	Kooshkabadi et al., 2013 (56)	Ohye et al., 2011 (60)	Sandoval et al., 2010 (75)	Pérez-Sánchez et al., 2020 (10)
En el seguimiento de los pacientes o su duración (sesgo de desgaste)	Medio Seguimiento adecuado, 91 meses 4 pacientes no completaron la fase de seguimiento	Bajo Seguimiento adecuado, entre 2-19 años No hubo discontinuación del seguimiento de ninguno de los pacientes	Bajo Seguimiento adecuado, 24 meses No hubo discontinuación del seguimiento de ninguno de los pacientes	Medio Tiempo de seguimiento adecuado 11 pacientes no completaron la fase de seguimiento	Medio Seguimiento adecuado, de 17 años No especifica si hubo discontinuación o no de pacientes en el seguimiento	Bajo Seguimiento adecuado (9 a 144 meses) No hubo discontinuación del seguimiento de ninguno de los pacientes	Medio Tiempo de seguimiento adecuado pero heterogéneo entre pacientes No hubo discontinuación en el seguimiento de ninguno de los pacientes	Bajo Seguimiento adecuado, 24 meses No hubo discontinuación del seguimiento de ninguno de los pacientes	Medio Seguimiento adecuado, 4 años 7 pacientes no completaron la fase de seguimiento	Bajo Seguimiento adecuado, 24 meses No hubo discontinuación del seguimiento de ninguno de los pacientes	Bajo Seguimiento adecuado, 30 meses No hubo discontinuación del seguimiento de ninguno de los pacientes

ACROBAT-NRSI: Risk of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions.

Anexo 29. Estrategia de búsqueda definida por la AQuAS para radiocirugía estereotáctica en las neuralgias

Descripción	Alcance
Población	Participantes >18 años con diagnóstico de neuralgia del trigémino o glossofaríngea refractaria al tratamiento
Intervención	Radiocirugía estereotáctica (Gamma Knife, Cyber Knife y acelerador lineal)
Comparador	Tratamiento de otro tipo (farmacológico, de cirugía u otros) o no tratamiento
Resultados	Los que han considerado los expertos clínicos que han realizado la priorización de variables
Diseño	Todo tipo
Periodo de tiempo	Preferentemente los últimos 5 años, ampliable a 10 si hay pocas referencias
<p>Términos de búsqueda:</p> <p>PUBMED</p> <p>("Stereotactic Radiosurgery"[title] OR Radiosurgery[title] OR "Gamma Knife"[title] OR "Gammaknife"[title] OR "Linear Accelerator"[title] OR LINAC[title] OR CyberKnife[title] OR (stereotactic[title] OR stereotax*[title])) AND ("Trigeminal Neuralgias"[title] OR "Trigeminal Neuralgia"[title] OR Trigemini*[title] OR Glossopharyng*[title]) Filters: in the last 10 years</p> <p>SCOPUS</p> <p>(TITLE (((stereotact* OR stereotax*) W/2 radiosurg*) OR (gamma W/2 knife) OR gammaknife OR cyberknife OR radiosurg* OR (linear W/2 accelerator*) OR linac)) AND (TITLE ((trigemin* OR glossopharyng*) W/3 (nerve* OR neuralg*))) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2013) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2012) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2011) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2010))</p> <p>COCHRANE</p> <p>"Stereotactic Radiosurgery" OR Radiosurgery OR "Gamma Knife" OR "Linear Accelerator" OR LINAC OR CyberKnife en Título Resumen Palabra clave AND "Trigeminal Neuralgias" OR "Trigeminal Neuralgia" OR "Glossopharyngeal Nerve Diseases" OR "Glossopharyngeal Neuralgia" OR "Glossopharyngeal Neuralgias" en Título Resumen Palabra clave - (Se han buscado variaciones de la palabra) 2015-2020</p> <p>iHTA</p> <p>((radiosurg* OR stereot* OR "gamma knife" OR gammaknife OR linac OR cyberknife)[Title] FROM 2010 TO 2021)</p>	

Anexo 30. Listado de publicaciones excluidas y motivo de exclusión de radiocirugía estereotáctica en neuralgias

Referencia	Motivo de exclusión
Chua et al., 2020 (263)	Estudio observacional de un solo caso en neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente que no aporta evidencia nueva
Heroux et al., 2015 (264)	Estudio observacional de un solo caso en neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente que no aporta evidencia nueva
Hsieh et al., 2019 (265)	Estudio observacional de un solo caso en neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente que no aporta evidencia nueva
Spina, 2017 (266)	Revisión sistemática de baja calidad metodológica por AMSTAR (5/11).
Berger et al., 2017 (267)	Revisión sistemática de baja calidad por AMSTAR (4/11) que no aporta evidencia nueva
Gubian et al., 2017 (268)	Metaanálisis de baja calidad por AMSTAR (6/11) que no aporta evidencia nueva
Mendelson et al., 2018 (269)	Metaanálisis de baja calidad por AMSTAR (6/11) que no aporta evidencia nueva
Sallabandak et al., 2020 (270)	Estudio observacional de un solo caso en neuralgia del trigémino farmacorresistente que no aporta evidencia nueva
Varela-Lama et al., 2015 (271)	Revisión sistemática de baja calidad por AMSTAR (7/11). Descripción narrativa de la literatura que no aporta evidencia nueva
Tuleasca et al., 2018 (272)	Revisión sistemática de baja calidad por AMSTAR (5/11)
Varela-Lema et al., 2013 (273)	Informe del uso de la radiocirugía estereotáctica en neuralgia del trigémino con publicaciones anteriores a 2011, y que no aportan evidencias nuevas
Williams et al., 2009 (274)	Estudio observacional de un solo caso en neuralgia del glossofaríngeo farmacorresistente que no aporta evidencia nueva
Amutio et al., 2016 (275)	Revisión sistemática de baja calidad por AMSTAR (4/11), narrativa que no aporta evidencia nueva
Monaco et al., 2013 (276)	Revisión de la literatura narrativa que incluye los mismos estudios individuales incluidos en el informe publicados a partir de 2010. No aporta evidencia nueva
O'Connor et al., 2013 (277)	Estudio observacional de un solo caso en neuralgia del trigémino farmacorresistente que no aporta evidencia nueva
Recinos et al., 2012 (278)	Revisión de la literatura narrativa que incluye los mismos estudios individuales incluidos en el informe publicados a partir de 2010. No aporta evidencia nueva
Yen et al., 2011 (279)	Revisión de la literatura narrativa que incluye los mismos estudios individuales incluidos en el informe publicados a partir de 2010. No aporta evidencia nueva
Wolf et al., 2016 (280)	Revisión de la literatura narrativa que incluye los mismos estudios individuales incluidos en el informe publicados a partir de 2010. No aporta evidencia nueva
Zakrzewska et al., 2011 (281)	Revisión Cochrane de las intervenciones terapéuticas en la neuralgia del trigémino. Solo una referencia incluida relativa a la radiocirugía de rayos gamma, publicación anterior a 2010

Anexo 31. Listado de publicaciones excluidas en el informe y motivo de exclusión de radiocirugía estereotáctica en neuralgias del trigémino

(metaanálisis publicado por Lu *et al.* de 2018 [79])

Referencia	Motivo de exclusión
Brisman et al., 2007 (282)	Estudio en neuralgia del trigémino farmacorresistente anterior a 2010
Han et al., 2010 (51)	Estudio en neuralgia del trigémino resistente a procedimientos quirúrgicos previos
Linskey et al., 2008 (283)	Estudio en neuralgia del trigémino farmacorresistente anterior a 2010
Oh et al., 2008 (284)	Estudio en neuralgia del trigémino farmacorresistente anterior a 2010
Pollock et al., 2005 (285)	Estudio en neuralgia del trigémino farmacorresistente anterior a 2010
Sanchez-Mejía et al., 2005 (286)	Estudio en neuralgia del trigémino farmacorresistente anterior a 2010
Tarricone et al., 2008 (287)	Estudio en neuralgia del trigémino farmacorresistente anterior a 2010

Anexo 32. Listado de publicaciones excluidas en el informe y motivo de exclusión de radiocirugía estereotáctica en neuralgias del trigémino

(metaanálisis publicado por Sharma *et al.* de 2018 [81])

Referencia	Motivo de exclusión
Brisman et al., 2007 (282)	Estudio en neuralgia del trigémino farmacorresistente anterior a 2010
Linskey et al., 2008 (283)*	Estudio en neuralgia del trigémino farmacorresistente anterior a 2010
Pollock et al., 2005 (288)	Estudio en neuralgia del trigémino farmacorresistente anterior a 2010

* Artículos previamente mencionados como excluidos en el anexo 31.

Anexo 33. Calidad metodológica de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis en radiocirugía estereotáctica en neuralgias: AMSTAR (24)

Descripción	Lu et al., 2018 (80)	Lu et al., 2018 (79)	Sharma et al., 2018 (81)
¿El diseño se proporcionó <i>a priori</i> ?	Sí	Sí	Si
¿La selección de estudios y extracción de datos se realizó por pares?	Sí	Sí	Si
¿Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí	No
¿El tipo de publicación (es decir, literatura gris) se empleó como un criterio de inclusión?	Sí	Sí	Si
¿Se proporcionó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?	Sí	Sí	Si
¿Se proporcionaron las características de los estudios incluidos?	Sí	Sí	Si
¿Se evaluó y documentó la calidad de la evidencia de los estudios incluidos?	Sí	Sí	Si
¿Se empleó de manera adecuada la calidad de la evidencia de los estudios incluidos en la formulación de conclusiones?	Sí	Sí	Si
¿Se emplearon métodos adecuados para el análisis agregado de los hallazgos de los estudios?	Sí	Sí	Si
¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación?	No	Sí	Si
¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?	Sí	Sí	Si
Puntuación	10/11	11/11	10/11

AMSTAR: A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews.

Anexo 34. Calidad metodológica de ensayos clínicos aleatorizados en radiocirugía estereotáctica en neuralgias de la Colaboración Cochrane (25)

Zeng <i>et al.</i> , 2018 (82)		
Ítem	Valoración	Descripción
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	La aleatorización se hizo mediante la generación de números aleatorios
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	La aleatorización la realizó un estadístico ajeno al estudio
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto riesgo de sesgo	No se indica la existencia de ningún cegamiento
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Riesgo poco claro	No se indica la existencia de cegamiento de la evaluación de los resultados
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo de sesgo	Datos completos, adecuada presentación de los resultados
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo de sesgo	Los datos publicados se corresponden con los objetivos presentados al inicio del estudio
Otros sesgos	No corresponde	No hay otros sesgos a tener en cuenta en el estudio
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo de sesgo	La aleatorización se hizo mediante la generación de números aleatorios

Anexo 35. Calidad metodológica de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgia del glossofaríngeo y del trigémino farmacorresistente (OSTEBA) (26)

Descripción	Borius <i>et al.</i> , 2017 (86)	Kano <i>et al.</i> , 2016 (98)	Leveque <i>et al.</i> , 2011 (105)	Martínez-Álvarez <i>et al.</i> , 2014 (109)	Pollock <i>et al.</i> , 2011 (114)	Pommier <i>et al.</i> , 2018 (115) (136) (Xiong <i>et al.</i> , 2015) (138) (137) (136) (135) (134) (133) (132) (131) (130)	Xiong <i>et al.</i> , 2015 (136)
<p>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</p> <p>El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida</p>	Regular Objetivo del estudio definido, pero no detalladas las variables de resultado (<i>outcomes</i>)	Mal Reporte de datos sin pregunta de investigación claramente definida	Mal Reporte de datos sin pregunta de investigación claramente definida	Regular Objetivo del estudio definido, pero no detalladas las variables de resultado (<i>outcomes</i>)	Mal Reporte de datos sin pregunta de investigación claramente definida	Regular Objetivo del estudio definido, pero no detalladas las variables de resultado (<i>outcomes</i>)	Mal Reporte de datos sin pregunta de investigación claramente definida
<p>MÉTODO</p> <p>La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio</p>	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación
<p>RESULTADOS</p> <p>Los resultados del estudio están claramente descritos</p>	Muy bien Resultados claramente descritos Se presentan datos individuales de las variables de resultados Se indica el seguimiento de los pacientes	Regular Resultados claramente descritos No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes	Muy bien Resultados claramente descritos Se presentan datos individuales de las variables de resultados Se indica el seguimiento de los pacientes	Muy bien Resultados claramente descritos Se presentan datos individuales de las variables de resultados Se indica el seguimiento de los pacientes	Muy bien Resultados claramente descritos Se presentan datos individuales de las variables de resultados Se indica el seguimiento de los pacientes	Muy bien Resultados claramente descritos Se presentan datos individuales de las variables de resultados Se indica el seguimiento de los pacientes	Muy bien Resultados claramente descritos Se presentan datos individuales de las variables de resultados Se indica el seguimiento de los pacientes

Descripción	Borius <i>et al.</i> , 2017 (86)	Kano <i>et al.</i> , 2016 (98)	Leveque <i>et al.</i> , 2011 (105)	Martínez-Álvarez <i>et al.</i> , 2014 (109)	Pollock <i>et al.</i> , 2011 (114)	Pommier <i>et al.</i> , 2018 (115) (136) (Xiong <i>et al.</i> , 2015) (138) (137) (136) (135) (134) (133) (132) (131) (130)	Xiong <i>et al.</i> , 2015 (136)
<p>CONCLUSIONES</p> <p>Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio</p>	Regular No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones	Regular No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones	Regular No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones	Regular No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones	Regular No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones	Regular No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones	Regular No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones
<p>CONFLICTOS DE INTERÉS</p> <p>Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?</p>	Muy bien No hay conflicto de interés declarado	Regular Autores empleados y/o remunerados por empresas patrocinadoras	Regular Autores empleados y/o remunerados por empresas patrocinadoras	Regular Autores empleados y/o remunerados por empresas patrocinadoras	Muy bien No hay conflicto de interés declarado	Muy bien No hay conflicto de interés declarado	Mal No se indica si hay conflictos de interés
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	Media	Baja	Media	Media	Media	Media	Media/baja

Anexo 35 (continuación). Calidad metodológica de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgia del glossofaríngeo y del trigémino farmacorresistente (OSTEBA) (26)

Descripción	Dai <i>et al.</i> , 2016 (91)	Inoue <i>et al.</i> , 2017 (97)	Li <i>et al.</i> , 2020 (106)	Wang <i>et al.</i> , 2017 (129)	Yu <i>et al.</i> , 2018 (130)	Serrano-Rubio <i>et al.</i> , 2014 (121)	Singh, 2016 (123)
<p>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</p> <p>El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida</p>	<p>Bien</p> <p>Pregunta de investigación y variables de resultado (<i>outcomes</i>) definidas. No se señala a escala empleada</p>	<p>Bien</p> <p>Pregunta de investigación y variables de resultado (<i>outcomes</i>) definidas. No se señala a escala empleada</p>	<p>Mal</p> <p>Reporte de datos sin pregunta de investigación claramente definida</p>	<p>Bien</p> <p>Pregunta de investigación y variables de resultado (<i>outcomes</i>) definidas. No se señala a escala empleada</p>	<p>Bien</p> <p>Pregunta de investigación y variables de resultado (<i>outcomes</i>) definidas. No se señala a escala empleada</p>	<p>Regular</p> <p>Objetivo del estudio definido, pero no detalladas las variables de resultado (<i>outcomes</i>)</p>	<p>Muy bien</p> <p>Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas</p>
<p>MÉTODO</p> <p>La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio</p>	<p>Bien</p> <p>Estudio no aleatorizado</p> <p>Criterios de inclusión definidos</p> <p>Grupo de comparación</p>	<p>Bien</p> <p>Estudio no aleatorizado</p> <p>Criterios de inclusión definidos</p> <p>Grupo de comparación</p>	<p>Bien</p> <p>Estudio no aleatorizado</p> <p>Criterios de inclusión definidos</p> <p>Grupo de comparación</p>	<p>Bien</p> <p>Estudio no aleatorizado</p> <p>Criterios de inclusión definidos</p> <p>Grupo de comparación</p>	<p>Bien</p> <p>Estudio no aleatorizado</p> <p>Criterios de inclusión definidos</p> <p>Grupo de comparación</p>	<p>Regular</p> <p>Estudio no aleatorizado</p> <p>Criterios de inclusión definidos</p> <p>No hay grupo de comparación</p>	<p>Regular</p> <p>Estudio no aleatorizado</p> <p>Criterios de inclusión definidos</p> <p>No hay grupo de comparación</p>
<p>RESULTADOS</p> <p>Los resultados del estudio están claramente descritos</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>

Descripción	Dai <i>et al.</i> , 2016 (91)	Inoue <i>et al.</i> , 2017 (97)	Li <i>et al.</i> , 2020 (106)	Wang <i>et al.</i> , 2017 (129)	Yu <i>et al.</i> , 2018 (130)	Serrano-Rubio <i>et al.</i> , 2014 (121)	Singh, 2016 (123)
<p>CONCLUSIONES</p> <p>Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio</p>	<p>Bien</p> <p>Datos no extrapolables a otras poblaciones</p> <p>Se presentan las limitaciones y se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Bien</p> <p>Datos no extrapolables a otras poblaciones</p> <p>Se presentan las limitaciones y se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Bien</p> <p>Datos no extrapolables a otras poblaciones</p> <p>Se presentan las limitaciones y se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Bien</p> <p>Datos no extrapolables a otras poblaciones</p> <p>Se presentan las limitaciones y se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Bien</p> <p>Datos no extrapolables a otras poblaciones</p> <p>Se presentan las limitaciones y se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Bien</p> <p>Datos no extrapolables a otras poblaciones</p> <p>Se presentan las limitaciones y se tienen en cuenta en las conclusiones</p>
<p>CONFLICTOS DE INTERÉS</p> <p>Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>	<p>Mal</p> <p>No se especifica si existe conflicto de interés o no</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	<p>Media</p>	<p>Media</p>	<p>Media</p>	<p>Media</p>	<p>Media</p>	<p>Baja</p>	<p>Media</p>

Anexo 35 (continuación). Calidad metodológica de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgia del glossofaríngeo y del trigémino farmacorresistente (OSTEBA) (26)

Descripción	Cordero <i>et al.</i> , 2017 (90)	Debono <i>et al.</i> , 2011 (92)	Dos Santos <i>et al.</i> , 2011 (94)	Karam <i>et al.</i> , 2014 (137)	Kemp <i>et al.</i> , 2016 (100)	Lazzara <i>et al.</i> , 2012 (102)	Pokhrel <i>et al.</i> , 2016 (113)	Rashid <i>et al.</i> , 2018 (116)	Romanelli <i>et al.</i> , 2019 (120)
<p>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</p> <p>El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida</p>	Regular Objetivo del estudio definido, pero no detalladas las variables de resultado (<i>outcomes</i>)	Mal Reporte de datos sin pregunta de investigación claramente definida	Mal Reporte de datos sin pregunta de investigación claramente definida	Mal Reporte de datos sin pregunta de investigación claramente definida	Mal Reporte de datos sin pregunta de investigación claramente definida	Regular Objetivo del estudio definido, pero no detalladas las variables de resultado (<i>outcomes</i>)	Mal Reporte de datos sin pregunta de investigación claramente definida	Regular Objetivo del estudio definido, pero no detalladas las variables de resultado (<i>outcomes</i>)	Bien Pregunta de investigación y variables de resultado (<i>outcomes</i>) definidas. No se señala a escala empleada
<p>MÉTODO</p> <p>La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio</p>	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión no definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación

Descripción	Cordero <i>et al.</i> , 2017 (90)	Debono <i>et al.</i> , 2011 (92)	Dos Santos <i>et al.</i> , 2011 (94)	Karam <i>et al.</i> , 2014 (137)	Kemp <i>et al.</i> , 2016 (100)	Lazzara <i>et al.</i> , 2012 (102)	Pokhrel <i>et al.</i> , 2016 (113)	Rashid <i>et al.</i> , 2018 (116)	Romanelli <i>et al.</i> , 2019 (120)
<p>RESULTADOS</p> <p>Los resultados del estudio están claramente descritos</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Bien</p> <p>Resultados claramente descritos</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Muy bien</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p> <p>Se indica el seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>
<p>CONCLUSIONES</p> <p>Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Bien</p> <p>Datos no extrapolables a otras poblaciones</p> <p>Se presentan las limitaciones y se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Bien</p> <p>Datos no extrapolables a otras poblaciones</p> <p>Se presentan las limitaciones y se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Bien</p> <p>Datos no extrapolables a otras poblaciones</p> <p>Se presentan las limitaciones y se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Bien</p> <p>Datos no extrapolables a otras poblaciones</p> <p>Se presentan las limitaciones y se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Bien</p> <p>Datos no extrapolables a otras poblaciones</p> <p>Se presentan las limitaciones y se tienen en cuenta en las conclusiones</p>
<p>CONFLICTOS DE INTERÉS</p> <p>Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>	<p>Mal</p> <p>No se especifica si existe conflicto de interés o no</p>	<p>Regular</p> <p>Autores empleados y/o remunerados por empresas patrocinadoras</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>	<p>Regular</p> <p>Autores empleados y/o remunerados por empresas patrocinadoras</p>

Descripción	Cordero <i>et al.</i> , 2017 (90)	Debono <i>et al.</i> , 2011 (92)	Dos Santos <i>et al.</i> , 2011 (94)	Karam <i>et al.</i> , 2014 (137)	Kemp <i>et al.</i> , 2016 (100)	Lazzara <i>et al.</i> , 2012 (102)	Pokhrel <i>et al.</i> , 2016 (113)	Rashid <i>et al.</i> , 2018 (116)	Romanelli <i>et al.</i> , 2019 (120)
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	Baja	Baja	Baja	Baja	Media	Baja	Baja	Media	Media/baja

Anexo 35 (continuación). Calidad metodológica de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgia del glossofaríngeo y del trigémino farmacorresistente (OSTEBA) (26)

Descripción	Akdag <i>et al.</i> , 2019 (83)	Altinok <i>et al.</i> , 2018 (84)	Baschnagel <i>et al.</i> , 2014 (85)	Brisman <i>et al.</i> , 2013 (87)	Cohen <i>et al.</i> , 2017 (88)	Constanzo <i>et al.</i> , 2019 (89)	Dominguez <i>et al.</i> , 2019 (93)	Elaimy <i>et al.</i> , 2013 (95)	Gagliardi <i>et al.</i> , 2018 (96)
<p>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</p> <p>El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida</p>	Bien Pregunta de investigación y variables de resultado (<i>outcomes</i>) definidas. No se señala a escala empleada	Bien Pregunta de investigación y variables de resultado (<i>outcomes</i>) definidas. No se señala a escala empleada	Mal Reporte de datos sin pregunta de investigación claramente definida	Muy bien Pregunta de investigación, variables de resultado (<i>outcomes</i>) y escalas empleadas definidas	Regular Objetivo del estudio definido, pero no detalladas las variables de resultado (<i>outcomes</i>)	Mal Reporte de datos sin pregunta de investigación claramente definida	Mal Reporte de datos sin pregunta de investigación claramente definida	Mal Reporte de datos sin pregunta de investigación claramente definida	Bien Pregunta de investigación y variables de resultado (<i>outcomes</i>) definidas. No se señala a escala empleada
<p>MÉTODO</p> <p>La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio</p>	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Mal Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión no definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación

Descripción	Akdag <i>et al.</i> , 2019 (83)	Altinok <i>et al.</i> , 2018 (84)	Baschnagel <i>et al.</i> , 2014 (85)	Brisman <i>et al.</i> , 2013 (87)	Cohen <i>et al.</i> , 2017 (88)	Constanzo <i>et al.</i> , 2019 (89)	Dominguez <i>et al.</i> , 2019 (93)	Elaimy <i>et al.</i> , 2013 (95)	Gagliardi <i>et al.</i> , 2018 (96)
<p>RESULTADOS</p> <p>Los resultados del estudio están claramente descritos</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Bien</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultado</p> <p>No se indica el seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Muy bien</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultados</p> <p>Se indica el seguimiento de los pacientes</p>	<p>Bien</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultado</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>
<p>CONCLUSIONES</p> <p>Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio</p>	<p>Bien</p> <p>Datos no extrapolables a otras poblaciones</p> <p>Se presentan las limitaciones y se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Bien</p> <p>Datos no extrapolables a otras poblaciones</p> <p>Se presentan las limitaciones y se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Bien</p> <p>Datos no extrapolables a otras poblaciones</p> <p>Se presentan las limitaciones y se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Bien</p> <p>Datos no extrapolables a otras poblaciones</p> <p>Se presentan las limitaciones y se tienen en cuenta en las conclusiones</p>

Descripción	Akdag <i>et al.</i> , 2019 (83)	Altinok <i>et al.</i> , 2018 (84)	Baschnagel <i>et al.</i> , 2014 (85)	Brisman <i>et al.</i> , 2013 (87)	Cohen <i>et al.</i> , 2017 (88)	Constanzo <i>et al.</i> , 2019 (89)	Dominguez <i>et al.</i> , 2019 (93)	Elaimy <i>et al.</i> , 2013 (95)	Gagliardi <i>et al.</i> , 2018 (96)
<p>CONFLICTOS DE INTERÉS</p> <p>Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?</p>	Muy bien No hay conflicto de interés declarado	Muy bien No hay conflicto de interés declarado	Regular Autores empleados y/o remunerados por empresas patrocinadoras	Muy bien No hay conflicto de interés declarado	Mal No se muestra si hay conflicto de interés	Muy bien No hay conflicto de interés declarado	Mal No se muestra si hay conflicto de interés	Regular No hay conflicto de interés por parte de los autores, pero se agradece la contribución en el manuscrito de la empresa relacionada con el equipamiento	Muy bien No hay conflicto de interés declarado
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	Baja	Media	Baja	Baja	Baja	Media	Baja	Baja	Baja

Anexo 35 (continuación). Calidad metodológica de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgia del glossofaríngeo y del trigémino farmacorresistente (OSTEBA) (26)

Descripción (26)	Karam <i>et al.</i> , 2013 (99)	Kotecha <i>et al.</i> , 2017 (101)	Lee <i>et al.</i> , 2012 (104)	Lee <i>et al.</i> , 2018 (103)	Li <i>et al.</i> , 2012 (107)	Martínez-Moreno <i>et al.</i> , 2016 (55)	Pan <i>et al.</i> , 2010 (110)	Park <i>et al.</i> , 2011 (112)	Park <i>et al.</i> , 2020 (111)
<p>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</p> <p>El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida</p>	Regular Objetivo del estudio definido, pero no detalladas las variables de resultado (<i>outcomes</i>)	Bien Pregunta de investigación y variables de resultado (<i>outcomes</i>) definidas. No se señala a escala empleada	Regular Objetivo del estudio definido, pero no detalladas las variables de resultado (<i>outcomes</i>)	Regular Objetivo del estudio definido, pero no detalladas las variables de resultado (<i>outcomes</i>)	Regular Objetivo del estudio definido, pero no detalladas las variables de resultado (<i>outcomes</i>)	Mal Reporte de datos sin pregunta de investigación claramente definida	Regular Objetivo del estudio definido, pero no detalladas las variables de resultado (<i>outcomes</i>)	Mal Reporte de datos sin pregunta de investigación claramente definida	Regular Objetivo del estudio definido, pero no detalladas las variables de resultado (<i>outcomes</i>)
<p>MÉTODO</p> <p>La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio</p>	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación

Descripción (26)	Karam <i>et al.</i> , 2013 (99)	Kotecha <i>et al.</i> , 2017 (101)	Lee <i>et al.</i> , 2012 (104)	Lee <i>et al.</i> , 2018 (103)	Li <i>et al.</i> , 2012 (107)	Martínez-Moreno <i>et al.</i> , 2016 (55)	Pan <i>et al.</i> , 2010 (110)	Park <i>et al.</i> , 2011 (112)	Park <i>et al.</i> , 2020 (111)
<p>RESULTADOS</p> <p>Los resultados del estudio están claramente descritos</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>No se emplean escalas validadas</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>
<p>CONCLUSIONES</p> <p>Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Bien</p> <p>Datos no extrapolables a otras poblaciones</p> <p>Se presentan las limitaciones y se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Bien</p> <p>Datos no extrapolables a otras poblaciones</p> <p>Se presentan las limitaciones y se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Bien</p> <p>Datos no extrapolables a otras poblaciones</p> <p>Se presentan las limitaciones y se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Bien</p> <p>Datos no extrapolables a otras poblaciones</p> <p>Se presentan las limitaciones y se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Bien</p> <p>Datos no extrapolables a otras poblaciones</p> <p>Se presentan las limitaciones y se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>
<p>CONFLICTOS DE INTERÉS</p> <p>Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>	<p>Regular</p> <p>Autores empleados y/o remunerados por empresas patrocinadoras</p>	<p>Mal</p> <p>No se muestra si hay conflicto de interés</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>	<p>Mal</p> <p>No se muestra si hay conflicto de interés</p>	<p>Regular</p> <p>Autores empleados y/o remunerados por empresas patrocinadoras</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>	<p>Mal</p> <p>No se muestra si hay conflicto de interés</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>

Descripción (26)	Karam <i>et al.</i> , 2013 (99)	Kotecha <i>et al.</i> , 2017 (101)	Lee <i>et al.</i> , 2012 (104)	Lee <i>et al.</i> , 2018 (103)	Li <i>et al.</i> , 2012 (107)	Martínez-Moreno <i>et al.</i> , 2016 (55)	Pan <i>et al.</i> , 2010 (110)	Park <i>et al.</i> , 2011 (112)	Park <i>et al.</i> , 2020 (111)
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja

Anexo 35 (continuación). Calidad metodológica de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgia del glossofaríngeo y del trigémino farmacorresistente (OSTEBA) (26)

Descripción	Raval <i>et al.</i> , 2014 (117)	Regis <i>et al.</i> , 2016 (118)	Riesenburger <i>et al.</i> , 2010 (119)	Shen <i>et al.</i> , 2011 (122)	Taich <i>et al.</i> , 2016 (124)	Tavakol <i>et al.</i> , 2016 (125)	Tuleasca <i>et al.</i> , 2012 (126)	Verheul <i>et al.</i> , 2010 (127)	Wang <i>et al.</i> , 2020 (128)	Zhao <i>et al.</i> , 2018 (131)
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida	Mal Reporte de datos sin pregunta de investigación claramente definida	Mal Reporte de datos sin pregunta de investigación claramente definida	Mal Reporte de datos sin pregunta de investigación claramente definida	Bien Pregunta de investigación y variables de resultado (<i>outcomes</i>) definidas. No se señala a escala empleada	Mal Reporte de datos sin pregunta de investigación claramente definida	Bien Pregunta de investigación y variables de resultado (<i>outcomes</i>) definidas. No se señala a escala empleada	Bien Pregunta de investigación y variables de resultado (<i>outcomes</i>) definidas. No se señala a escala empleada	Bien Pregunta de investigación y variables de resultado (<i>outcomes</i>) definidas. No se señala a escala empleada	Mal Reporte de datos sin pregunta de investigación claramente definida	Bien Pregunta de investigación y variables de resultado (<i>outcomes</i>) definidas. No se señala a escala empleada
MÉTODO La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación	Mal Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión no definidos No hay grupo de comparación	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos No hay grupo de comparación

Descripción	Raval et al., 2014 (117)	Regis et al., 2016 (118)	Riesenburger et al., 2010 (119)	Shen et al., 2011 (122)	Taich et al., 2016 (124)	Tavakol et al., 2016 (125)	Tuleasca et al., 2012 (126)	Verheul et al., 2010 (127)	Wang et al., 2020 (128)	Zhao et al., 2018 (131)
<p>RESULTADOS</p> <p>Los resultados del estudio están claramente descritos</p>	<p>Muy bien</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultados</p> <p>Se indica el seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>	<p>Bien</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>Se presentan datos individuales de las variables de resultado</p>	<p>Regular</p> <p>Resultados claramente descritos</p> <p>No se presentan datos individuales de las variables de resultado, ni del seguimiento de los pacientes</p>
<p>CONCLUSIONES</p> <p>Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Bien</p> <p>Datos no extrapolables a otras poblaciones</p> <p>Se presentan las limitaciones y se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Bien</p> <p>Datos no extrapolables a otras poblaciones</p> <p>Se presentan las limitaciones y se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>	<p>Regular</p> <p>No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones</p>
<p>CONFLICTOS DE INTERÉS</p> <p>Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?</p>	<p>Mal</p> <p>No se muestra si hay conflicto de interés</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>	<p>Mal</p> <p>No se muestra si hay conflicto de interés</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>	<p>Regular</p> <p>Autores empleados y/o remunerados por empresas patrocinadoras</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>	<p>Mal</p> <p>No se muestra si hay conflicto de interés</p>	<p>Muy bien</p> <p>No hay conflicto de interés declarado</p>

Descripción	Raval et al., 2014 (117)	Regis et al., 2016 (118)	Riesenburger et al., 2010 (119)	Shen et al., 2011 (122)	Taich et al., 2016 (124)	Tavakol et al., 2016 (125)	Tuleasca et al., 2012 (126)	Verheul et al., 2010 (127)	Wang et al., 2020 (128)	Zhao et al., 2018 (131)
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	Media	Baja	Media	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja

OSTEBA: Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco.

Anexo 35 (continuación). Calidad metodológica de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgia del glossofaríngeo y del trigémino farmacorresistente (OSTEBA) (26)

Descripción	De Souza et al., 2015 (132)	Nanda et al., 2015 (133)	Pollock et al., 2010 ^a (134)	Pollock et al., 2010b (135)
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida	Bien Pregunta de investigación y variables de resultado (<i>outcomes</i>) definidas	Bien Pregunta de investigación y variables de resultado (<i>outcomes</i>) definidas	Bien Pregunta de investigación y variables de resultado (<i>outcomes</i>) definidas	Bien Pregunta de investigación y variables de resultado (<i>outcomes</i>) definidas
MÉTODO La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos Descriptivo de dos técnicas quirúrgicas	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos Descriptivo de dos técnicas quirúrgicas	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos Descriptivo de varias técnicas quirúrgicas	Regular Estudio no aleatorizado Criterios de inclusión definidos Descriptivo de varias técnicas quirúrgicas
RESULTADOS Los resultados del estudio están claramente descritos	Muy bien Resultados claramente descritos Se presentan datos individuales de las variables de resultados Se indica el seguimiento de los pacientes	Muy bien Resultados claramente descritos Se presentan datos individuales de las variables de resultados Se indica el seguimiento de los pacientes	Muy bien Resultados claramente descritos Se presentan datos individuales de las variables de resultados Se indica el seguimiento de los pacientes	Muy bien Resultados claramente descritos Se presentan datos individuales de las variables de resultados Se indica el seguimiento de los pacientes

Descripción	De Souza et al., 2015 (132)	Nanda et al., 2015 (133)	Pollock et al., 2010 ^a (134)	Pollock et al., 2010b (135)
CONCLUSIONES Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio	Regular No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones	Regular No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones	Regular No se presentan las limitaciones del estudio y no se tienen en cuenta en las conclusiones	Bien Se presentan las limitaciones del estudio y se tienen en cuenta en las conclusiones
CONFLICTOS DE INTERÉS Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?	Muy bien No hay conflicto de interés declarado	Muy bien No hay conflicto de interés declarado	Muy bien No hay conflicto de interés declarado	Mal No se muestra si hay conflicto de interés
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	Media	Media	Media	Media

Anexo 36. Riesgo de sesgo de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgias del glossofaríngeo y del trigémino (ACROBAT-NRSI) (207)

Limitación	Borius et al., 2017 (86)	Kano et al., 2016 (98)	Leveque et al., 2011 (105)	Martínez-Álvarez et al., 2014 (109)	Pollock et al., 2011 (114)	Pommier et al., 2018 (115)	Xiong et al., 2015 (136)
En los criterios de inclusión (sesgo de selección)	Medio Los pacientes pertenecen a dos hospitales Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Medio Los pacientes pertenecen a los seis centros médicos Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Número de pacientes incluidos <10 Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Número de pacientes incluidos <10 Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Número de pacientes incluidos <10 Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Número de pacientes incluidos <10 Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Número de pacientes incluidos <10 Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos

Limitación	Borius et al., 2017 (86)	Kano et al., 2016 (98)	Leveque et al., 2011 (105)	Martínez-Álvarez et al., 2014 (109)	Pollock et al., 2011 (114)	Pommier et al., 2018 (115)	Xiong et al., 2015 (136)
En la medida de los resultados (sesgo de detección)	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada No se muestran datos de los resultados individuales de los pacientes	Medio No se emplea una escala validada para medir la intensidad de dolor	Medio No se emplea una escala validada para medir la intensidad de dolor	Medio No se emplea una escala validada para medir la intensidad de dolor No se muestran datos de los resultados individuales de los pacientes	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Medio No se emplea una escala validada para medir la intensidad de dolor
En el control de los factores de confusión (sesgo de confusión)	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador
En el seguimiento de los pacientes o su duración (sesgo de desgaste)*	Bajo Seguimiento adecuado de todos los pacientes >6 meses	Medio No se presenta el seguimiento individualizado de los pacientes	Bajo Seguimiento adecuado de todos los pacientes >6 meses	Bajo Seguimiento adecuado de todos los pacientes >1 año	Medio Seguimiento <6 meses en 2 pacientes	Bajo Seguimiento adecuado de todos los pacientes >6 meses	Bajo Seguimiento adecuado de todos los pacientes >1 año

* Se ha considerado un seguimiento inadecuado si <6 meses por no poder determinar en esos casos si la radiación durante el procedimiento fue la óptima, ya que se ha descrito que la aparición de dolor durante los 6 primeros meses puede ser ocasionada por ese motivo (Stieber *et al.*, 2005).

Anexo 36 (continuación). Riesgo de sesgo de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgias del glosofaríngeo y del trigémino (ACROBAT-NRSI) (207)

Limitación	Dai <i>et al.</i> , 2016 (91)	Inoue <i>et al.</i> , 2017 (97)	Li <i>et al.</i> , 2020 (106)	Wang <i>et al.</i> , 2017 (129)	Yu <i>et al.</i> , 2018 (130)	Zeng <i>et al.</i> , 2018 (82)	
En los criterios de inclusión (sesgo de selección)	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos
En la medida de los resultados (sesgo de detección)	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada
En el control de los factores de confusión (sesgo de confusión)	Medio Existe un grupo comparador	Medio Existe un grupo comparador	Medio Existe un grupo comparador	Medio Existe un grupo comparador	Medio Existe un grupo comparador	Medio Existe un grupo comparador	Medio Existe un grupo comparador
En el seguimiento de los pacientes o su duración (sesgo de desgaste)	Bajo Seguimiento de los pacientes 2 años	Bajo Seguimiento mínimo de los pacientes 1 año	Alto No se indica la discontinuación de los pacientes Seguimiento <6 meses en algún caso	Bajo Seguimiento mínimo de los pacientes 1 año	Alto No se indica la discontinuación de los pacientes Seguimiento >3 meses	Bajo Seguimiento de los pacientes 2 años	Bajo Seguimiento de los pacientes 2 años

Anexo 36 (continuación). Riesgo de sesgo de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgias del glosofaríngeo y del trigémino (ACROBAT-NRSI) (207)

Limitación	Cordero et al., 2017 (90)	Debono et al., 2011 (92)	Dos Santos et al., 2011 (94)	Karam et al., 2014 (137)	Kemp et al., 2016 (100)	Lazzara et al., 2012 (102)	Pokhrel et al., 2016 (113)	Rashid et al., 2018 (116)	Romanelli et al., 2019 (120)	Serrano-Rubio et al., 2014 (121)	Singh, 2016 (123)
En los criterios de inclusión (sesgo de selección)	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital (>300 pacientes) Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Caso de un solo paciente	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Medio Los pacientes pertenecen a dos hospitales Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Medio Los pacientes pertenecen a seis centros hospitalarios Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos
En la medida de los resultados (sesgo de detección)	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor y el entumecimiento facial utilizando escalas validadas	Medio Adecuada detección de las variables de resultado	Medio No se emplean escalas validadas para medir la intensidad del dolor o alteraciones de la sensibilidad facial	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Medio No se emplean escalas validadas para medir la intensidad del dolor o alteraciones de la sensibilidad facial	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada
En el control de los factores de confusión (sesgo de confusión)	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador

Limitación	Cordero et al., 2017 (90)	Debono et al., 2011 (92)	Dos Santos et al., 2011 (94)	Karam et al., 2014 (137)	Kemp et al., 2016 (100)	Lazzara et al., 2012 (102)	Pokhrel et al., 2016 (113)	Rashid et al., 2018 (116)	Romanelli et al., 2019 (120)	Serrano-Rubio et al., 2014 (121)	Singh, 2016 (123)
En el seguimiento de los pacientes o su duración (sesgo de desgaste)	Bajo Seguimiento adecuado del 94,37% de los pacientes durante 36 meses	Medio No se indica el seguimiento de los pacientes Seguimiento mínimo de 12 meses	Medio No se indica el seguimiento de los pacientes Seguimiento >6 meses	Medio No se indica el seguimiento de los pacientes Seguimiento mínimo de 12 meses	Bajo Descripción del seguimiento del único paciente incluido en el estudio	Alto Discontinuación de un paciente Seguimiento <6 meses en algún paciente	Alto No se detalla la discontinuación de los pacientes a lo largo del seguimiento Seguimiento <6 meses en algún caso	Medio Discontinuación de dos pacientes Seguimiento <6 meses en 6 pacientes	Bajo Seguimiento mínimo de 3 años	Alto Discontinuación de un paciente Seguimiento <6 meses en algún caso	Alto Seguimiento <6 meses

Anexo 36 (continuación). Riesgo de sesgo de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgias del glosofaríngeo y del trigémino (ACROBAT-NRSI) (207)

Limitación	Akdag et al., 2019 (83)	Altinok et al., 2018 (84)	Baschnagel et al., 2014 (85)	Brisman et al., 2013 (87)	Cohen et al., 2017 (88)	Constanzo et al., 2019 (89)	Dominguez et al., 2019 (93)	Elaimy et al., 2013 (95)	Gagliardi et al., 2018 (96)
En los criterios de inclusión (sesgo de selección)	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Caso de un solo paciente	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos

Limitación	Akdag et al., 2019 (83)	Altinok et al., 2018 (84)	Baschnagel et al., 2014 (85)	Brisman et al., 2013 (87)	Cohen et al., 2017 (88)	Constanzo et al., 2019 (89)	Dominguez et al., 2019 (93)	Elaimy et al., 2013 (95)	Gagliardi et al., 2018 (96)
En la medida de los resultados (sesgo de detección)	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Medio No emplea escalas validadas en la detección del alivio del dolor	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Medio Adecuada detección de las variables de resultado	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado
En el control de los factores de confusión (sesgo de confusión)	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador
En el seguimiento de los pacientes o su duración (sesgo de desgaste)	Medio Discontinuación en el seguimiento de 3 pacientes	Medio No hay discontinuación en el seguimiento de ningún paciente Seguimiento de 1 mes de duración	Bajo	Medio Hay discontinuación en el seguimiento de 3 pacientes	Bajo	Medio Hay discontinuación en el seguimiento de 3 pacientes	Bajo Descripción del seguimiento del único paciente incluido en el estudio	Alto No se especifica el seguimiento de los pacientes	Bajo

Anexo 36 (continuación). Riesgo de sesgo de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgias del glosofaríngeo y del trigémino (ACROBAT-NRSI) (207)

Limitación	Karam et al., 2013 (99)	Kotecha et al., 2017 (101)	Lee et al., 2012 (104)	Lee et al., 2018 (103)	Li et al., 2012 (107)	Martínez-Moreno et al., 2016 (108)	Pan et al., 2010 (110)	Park et al., 2011 (112)	Park et al., 2020 (111)	
En los criterios de inclusión (sesgo de selección)	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes son de la misma raza Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Medio Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos
En la medida de los resultados (sesgo de detección)	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Medio No emplea escalas validadas en la detección del alivio del dolor	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Medio Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada No se indica seguimiento de los pacientes en la medida de calidad de vida	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Medio Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada No se indica seguimiento de los pacientes	

Limitación	Karam et al., 2013 (99)	Kotecha et al., 2017 (101)	Lee et al., 2012 (104)	Lee et al., 2018 (103)	Li et al., 2012 (107)	Martínez-Moreno et al., 2016 (108)	Pan et al., 2010 (110)	Park et al., 2011 (112)	Park et al., 2020 (111)
En el control de los factores de confusión (sesgo de confusión)	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador
En el seguimiento de los pacientes o su duración (sesgo de desgaste)	Bajo	Alto No se muestra el seguimiento de los pacientes Seguimiento de algunos pacientes <6 meses	Bajo Seguimiento mínimo de los pacientes 5 años	No se muestra el seguimiento de los pacientes Seguimiento de los pacientes <1 año	Medio No se muestra el seguimiento de los pacientes Seguimiento >6 meses	Bajo Seguimiento >2 años Seguimiento <50% de 2-5 años	Bajo No se muestra el seguimiento de los pacientes Seguimiento >2 años	Bajo No se muestra el seguimiento de los pacientes Seguimiento mínimo de los pacientes 3 años	Bajo No se muestra el seguimiento de los pacientes Seguimiento >1 año

Anexo 36 (continuación). Riesgo de sesgo de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgias del glosofaríngeo y del trigémino (ACROBAT-NRSI) (207)

Limitación	Raval et al., 2014 (117)	Regis et al., 2016 (118)	Riesenburger et al., 2010 (119)	Shen et al., 2011 (122)	Taich et al., 2016 (124)	Tavakol et al., 2016 (125)	Tuleasca et al., 2012 (126)	Verheul et al., 2010 (127)	Wang et al., 2020 (128)	Zhao et al., 2018 (131)
En los criterios de inclusión (sesgo de selección)	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Número de pacientes <10 Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Caso de un solo paciente	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos
En la medida de los resultados (sesgo de detección)	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada	Medio Adecuada detección de las variables de resultado	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor utilizando una escala validada

Limitación	Raval et al., 2014 (117)	Regis et al., 2016 (118)	Riesenburger et al., 2010 (119)	Shen et al., 2011 (122)	Taich et al., 2016 (124)	Tavakol et al., 2016 (125)	Tuleasca et al., 2012 (126)	Verheul et al., 2010 (127)	Wang et al., 2020 (128)	Zhao et al., 2018 (131)
En el control de los factores de confusión (sesgo de confusión)	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador	Alto No existe un grupo comparador
En el seguimiento de los pacientes o su duración (sesgo de desgaste)	Bajo Seguimiento mínimo de los pacientes 3 años	Bajo No se muestra el seguimiento de los pacientes Seguimiento >7 años	Bajo No se muestra el seguimiento de los pacientes Seguimiento mínimo 3 años	Bajo No se muestra el seguimiento de los pacientes Seguimiento mínimo 3 años	Medio No se muestra el seguimiento de los pacientes Seguimiento >6 meses	Medio No se muestra el seguimiento de los pacientes Seguimiento <6 meses	Medio No se muestra el seguimiento de los pacientes Seguimiento >1 año	Alto Seguimiento <6 meses en algunos pacientes	Bajo Descripción del seguimiento del único paciente incluido en el estudio	Alto No se muestra el seguimiento de los pacientes

ACROBAT-NRSI: Risk of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions.

Anexo 36 (continuación). Riesgo de sesgo de los estudios observacionales en radiocirugía estereotáctica en neuralgias del glossofaríngeo y del trigémino (ACROBAT-NRSI) (207)

Limitación	De Souza et al., 2015 (132)	Nanda et al., 2015 (133)	Pollock et al., 2010 ^a (134)	Pollock et al., 2010b (135)
En los criterios de inclusión (sesgo de selección)	Bajo Los pacientes habían recibido tratamiento quirúrgico previamente Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital y han de responder a entrevistas telefónicas durante el seguimiento - limitación posible de la selección Las razones por las que se excluyen pacientes del estudio podrían considerarse arbitrarias Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital, cohorte prospectiva, en base de datos Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos	Alto Los pacientes pertenecen a un hospital, cohorte prospectiva, en base de datos Todos los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron con los criterios de diagnóstico correctos
En la medida de los resultados (sesgo de detección)	Medio Adecuada detección de las variables de resultado. La intensidad de dolor se midió con una escala de puntuación de 0 (no dolor) a 10 (dolor de máxima intensidad imaginable)	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado La intensidad de dolor se midió utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado La intensidad de dolor se midió utilizando una escala validada	Bajo Adecuada detección de las variables de resultado La intensidad de dolor se midió utilizando una escala validada
En el control de los factores de confusión (sesgo de confusión)	Alto Existe un grupo comparador: individuos sanos participantes en otro estudio sobre envejecimiento cerebral - varios confusores posibles	Alto Existe grupo comparador - No se detallan mecanismos usados para documentar otras posibles causas de cambio en intensidad del dolor	Alto Existe grupo comparador - No se detallan mecanismos usados para documentar otras posibles causas de cambio en intensidad del dolor	Alto No existe un grupo comparador; descriptivo de varias técnicas quirúrgicas
En el seguimiento de los pacientes o su duración (sesgo de desgaste)	Bajo Sin seguimiento	Alto Seguimiento (mediana): 5,3 años; de un total de 230 pacientes iniciales, solo 69 pacientes completan las entrevistas necesarias y forman parte del análisis	Alto Seguimiento (mediana) 38 meses Contacto telefónico para valorar evolución del dolor	Alto Seguimiento (mediana) 35 meses; rango 1 día a 103 meses. Censurado según ocurrieran fallecimiento, nueva cirugía o último contacto documentado

Anexo 37. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios económicos (27)

	Descripción	Gandhoke <i>et al.</i> , 2019 (138)	Holland <i>et al.</i> , 2015 (139)	Sikavanthan <i>et al.</i> , 2014 (140)	Fransen <i>et al.</i> , 2012 (141)
1	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN ¿El estudio establece claramente su objetivo y la pregunta de investigación?	Sí El objetivo del estudio está claramente definido	Sí El objetivo del estudio está claramente definido	Sí El objetivo del estudio está claramente definido	Sí El objetivo del estudio está claramente definido
2	¿La evaluación económica se efectúa de modo general y posteriormente, si los datos lo permiten, en subgrupos de población (edad, sexo, grado de severidad y niveles de riesgo) en el caso de que haya diferencias relevantes en la efectividad o en los costes entre ellos?	No La evaluación económica solo se hace de modo general; no hay datos por subgrupos	No La evaluación económica solo se hace de modo general; no hay datos por subgrupos	No La evaluación económica solo se hace de modo general; no hay datos por subgrupos	No La evaluación económica solo se hace de modo general; no hay datos por subgrupos
3	PERSPECTIVA ¿La evaluación económica incluye tanto la perspectiva social como la del financiador (Sistema Nacional de Salud)?	No Solo se presenta la perspectiva del financiador	No Es una evaluación general; no se realiza desde diferentes perspectivas	No Es una evaluación general; no se realiza desde diferentes perspectivas	No Es una evaluación general; no se realiza desde diferentes perspectivas
4	¿Se presentan ambas perspectivas de forma separada y diferenciada?	NP	NP	NP	NP
5	OPCIONES A COMPARAR ¿Se compara la tecnología con, como mínimo, la práctica clínica habitual?	Sí Se compara la radiocirugía con la unidad de Gamma Knife con la descompresión microvascular	Sí Se compara la radiocirugía estereotáctica con la descompresión microvascular y la rizotomía con radiofrecuencia percutánea	Sí Se compara la radiocirugía estereotáctica con la descompresión microvascular y la rizotomía con radiofrecuencia percutánea	Sí Se compara la radiocirugía con la unidad de Gamma Knife con la descompresión microvascular y la compresión percutánea del ganglio de Gasser
6	¿Se justifica claramente la elección de la opción a comparar?	Sí Son las técnicas más usadas para la neuralgia del trigémino	Sí Son las técnicas más usadas para la neuralgia del trigémino	Sí Son las técnicas más usadas para la neuralgia del trigémino	Sí Son las técnicas más usadas para la neuralgia del trigémino
7	TIPO DE EVALUACIÓN ¿Se justifica de forma razonable el tipo de análisis elegido en relación con la cuestión planteada?	Sí Se eligió un análisis de Markov	Sí	Sí	Sí

	Descripción	Gandhoke <i>et al.</i> , 2019 (138)	Holland <i>et al.</i> , 2015 (139)	Sikavanthan <i>et al.</i> , 2014 (140)	Fransen <i>et al.</i> , 2012 (141)
8	DATOS DE EFICACIA/EFFECTIVIDAD ¿Se detalla con precisión la fuente utilizada para la obtención de datos de eficacia y/o efectividad?	Sí Se indican las referencias bibliográficas	Sí Se indican las referencias bibliográficas	Sí Se indican las referencias bibliográficas	Sí Se indican las referencias bibliográficas
9	¿Se detallan con precisión el diseño y los métodos utilizados?	Sí Se detallan los diseños y métodos utilizados	No No se detallan los diseños y métodos utilizados	No No se detallan los diseños y métodos utilizados	No No se detallan los diseños y métodos utilizados
10	MEDIDAS DE RESULTADO ¿Las medidas de resultado seleccionadas son clínicamente relevantes (medida de eficacia/efectividad final)?	Sí La variable de efectividad es relevante	Sí La variable de coste-efectividad es relevante	Sí La variable de coste-efectividad es relevante	No Solo se establecen medidas de coste, no de eficacia o efectividad
11	¿Las escalas sociales de valoración de la calidad de vida relacionada con la salud han sido validadas a partir de una muestra representativa de la población?	Sí Se miden AVAC	NP No se mide la calidad de vida	NP No se mide la calidad de vida	NP No se mide la calidad de vida
12	UTILIZACIÓN DE RECURSOS Y COSTES ¿Se ajustan los costes recogidos a la perspectiva de análisis seleccionada?	Sí	Sí	Sí	Sí
13	¿Se han separado y se detallan de forma adecuada las unidades físicas de los costes y los datos de costes?	Sí Las unidades vienen bien detalladas	Sí Las unidades vienen bien detalladas	Sí Las unidades vienen bien detalladas	Sí Las unidades vienen bien detalladas
14	HORIZONTE TEMPORAL DE LOS COSTES Y BENEFICIOS ¿Es el horizonte temporal considerado el más adecuado para captar todos los efectos diferenciales de las tecnologías evaluadas sobre la salud y los recursos empleados?	Sí Toda la vida del paciente	Sí 2 años	NP No hay horizonte temporal	Sí Se hace una comparación sencilla a largo plazo
15	MODELIZACIÓN En caso de aplicar técnicas de modelaje, ¿se justifica y es transparente la elección del modelo utilizado, así como los parámetros y supuestos clave de este?	Sí Se aplica un modelo de Markov, ciclos 1 año	NP No se aplican técnicas de modelaje	NP No se aplican técnicas de modelaje	NP No se aplican técnicas de modelaje

	Descripción	Gandhoke <i>et al.</i> , 2019 (138)	Holland <i>et al.</i> , 2015 (139)	Sikavanthan <i>et al.</i> , 2014 (140)	Fransen <i>et al.</i> , 2012 (141)
16	DESCUENTOS PARA COSTES Y BENEFICIOS ¿Se descuentan los costes y resultados que se producen en el futuro empleando la misma tasa?	Sí 3% costes y AVAC	No No se tienen en cuenta costes y resultados del futuro	No No se tienen en cuenta costes y resultados del futuro	No No se tienen en cuenta costes y resultados del futuro
17	VARIABILIDAD E INCERTIDUMBRE ¿Se realizó un análisis de sensibilidad?	Sí En métodos se describen análisis de sensibilidad univariado y multivariado	No En métodos no se describe un análisis de sensibilidad	No En métodos no se describe un análisis de sensibilidad	No En métodos no se describe un análisis de sensibilidad
18	¿Se justificaron los parámetros clave del estudio y la distribución estadística de las variables analizadas en el análisis de sensibilidad?	Sí	NP	NP	NP
19	EQUIDAD En el caso de incorporar argumentos de justicia social en la evaluación (análisis de equidad), ¿se presenta este análisis de forma desagregada y son transparentes los argumentos empleados?	NO No hay análisis de equidad	NO	NO	NO
20	TRANSFERIBILIDAD DE DATOS ¿Permite el informe extraer conclusiones sobre la transferibilidad o la extrapolación de sus resultados a otros contextos?	Sí Datos extraídos de estudios anteriores e historias clínicas	Sí Datos extraídos de una institución que pueden ser aplicables a otros centros	Sí Datos extraídos de la literatura y de una base de datos médica que pueden ser aplicables a otros países	Sí Datos extraídos de la literatura y del Sistema Nacional de Salud que pueden ser aplicables a otros países
21	PRESENTACIÓN DE RESULTADOS ¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental (ICER) y a su vez de forma desagregada (costes y resultados de las alternativas)?	Sí Los resultados se presentan en conjunto y desgregados	Sí Los resultados se presentan en conjunto y desgregados	No Los resultados se presentan solo en conjunto	No Los resultados se presentan solo en conjunto
22	LIMITACIONES DE TRABAJO ¿Se presentan de manera crítica y transparente las limitaciones o puntos débiles del análisis?	Sí Las limitaciones están bien descritas	No No se describen las limitaciones del estudio	Sí Las limitaciones están bien descritas	No No se describen las limitaciones del estudio

	Descripción	Gandhoke <i>et al.</i> , 2019 (138)	Holland <i>et al.</i> , 2015 (139)	Sikavanthan <i>et al.</i> , 2014 (140)	Fransen <i>et al.</i> , 2012 (141)
23	CONCLUSIONES ¿Las conclusiones del estudio responden a la pregunta de investigación y se desprenden de los resultados obtenidos?	Sí Se responde a la pregunta de investigación	Sí Se responde a la pregunta de investigación	Sí Se responde a la pregunta de investigación	Sí Se responde a la pregunta de investigación
24	CONFLICTO DE INTERÉS ¿Se indica quién encarga, apoya o financia el estudio?	No No se indica la financiación del estudio	Sí Se indica la financiación para el estudio	Sí Se indica que no existe financiación para el estudio	No No se indica la financiación del estudio
25	¿Se informa sobre la posible existencia de conflicto de interés?	Sí Los autores declaran no tener conflicto de interés	Sí Los autores declaran no tener conflicto de interés	Sí Los autores declaran no tener conflicto de interés	Sí Los autores declaran no tener conflicto de interés

NP: no procede.

12. Referencias

1. Harris L, Das JM. Stereotactic radiosurgery. StatPearls. Treasure Island, FL (USA): StatPearls Publishing; 2022.
2. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand*. 1951;102(4):316-9.
3. Leksell L, Meyerson BA, Forster DM. Radiosurgical thalamotomy for intractable pain. *Confin Neurol*. 1972;34(2):264.
4. Mitrasinovic S, Zhang M, Appelboom G, Sussman E, Moore JM, Hancock SL, et al. Milestones in stereotactic radiosurgery for the central nervous system. *J Clin Neurosci*. 2019;59:12-9.
5. Serrano-Castro PJ, Mauri-Llerda JA, Hernández-Ramos FJ, Sánchez-Álvarez JC, Parejo-Carbonell B, Quiroga-Subirana P, et al. Adult Prevalence of Epilepsy in Spain: EPIBERIA, a Population-Based Study. *ScientificWorldJournal*. 2015;602710.
6. Mercadé Cerdà JM, Toledo Argani M, Mauri Llerda JA, López González FJ, Salas Puig X, Sancho Rieger J. The Spanish Neurological Society official clinical practice guidelines in epilepsy. *Neurologia*. 2016;31(2):121-9.
7. López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreño Martínez M, Serratos Fernández J, Villanueva Haba V, et al. Drug-resistant epilepsy: Definition and treatment alternatives. *Neurología*. 2015;30(7):439-46.
8. Volcy-Gómez M. Epilepsia del lóbulo temporal mesial: fisiopatología, características clínicas, tratamiento y pronóstico. *Rev Neurol*. 2004;38(07):663-7.
9. Prieto Matos J, Alcalde Ibáñez M, López Manzares L, Pérez Librero P, Martín Gutiérrez L, Fernández Moriano C. Guía de actuación sobre la enfermedad de Parkinson para profesionales de Medicina de Atención Primaria y Farmacia Comunitaria. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019.
10. Pérez-Sánchez JR, Martínez-Álvarez R, Martínez Moreno NE, Torres Díaz C, Rey G, Parees I, et al. Gamma Knife(R) stereotactic radiosurgery as a treatment for essential and parkinsonian tremor: long-term experience. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020;S0213-4853(20)30217-6.
11. Reig-Viader R, Colàs-Campàs L. HIFU (high-intensity focused ultrasound) per al tractament del tremolor essencial. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya; 2020.
12. Haubenberger D, Hallett M. Essential tremor. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1802-10.
13. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord*. 2018;33(1):75-87.
14. Liang T-W, Tarsy D. Essential tremor: Clinical features and diagnosis. 2022. En: UpToDate [Internet]. Disponible en: <https://www.uptodate-com>
15. Health Quality Ontario. Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Neurosurgery for Essential Tremor: A Health Technology Assessment. Ontario Health Technology Assessment Series. 2018;18(4):1-141.
16. Katusic S, Williams DB, Beard CM, Bergstralh E, Kurland LT. Incidence and clinical features of glossopharyngeal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *Neuroepidemiology*. 1991;10(5-6):266-75.
17. Patel A, Kassam A, Horowitz M, Chang YF. Microvascular decompression in the management of glossopharyngeal neuralgia: analysis of 217 cases. *Neurosurgery*. 2002;50(4):705-10; discussion 10-1.

18. Phillips MH, Stelzer KJ, Griffin TW, Mayberg MR, Winn HR. Stereotactic radiosurgery: a review and comparison of methods. *J Clin Oncol.* 1994;12(5):1085-99.
19. Solberg TD, Siddon RL, Kavanagh B. Historical development of stereotactic ablative radiotherapy. En: Lo SS, Teh BS, Lu JJ, Schefter TE, editors. *Stereotactic Body Radiation Therapy.* Berlin, Heidelberg (Germany): Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 9-35.
20. Sarby B. Cerebral radiation surgery with narrow gamma beams; physical experiments. *Acta Radiol Ther Phys Biol.* 1974;13(5):425-45.
21. Larsson B, Lidén K, Sarby B. Irradiation of small structures through the intact skull. *Acta Radiol Ther Phys Biol.* 1974;13(6):512-34.
22. Winston KR, Lutz W. Linear accelerator as a neurosurgical tool for stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery.* 1988;22(3):454-64.
23. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n160.
24. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1013-20.
25. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
26. López de Argumedo M, Reviriego E, Andrío E, Rico R, Sobradillo N, Hurtado de Saracho I. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la lectura crítica y la síntesis de la evidencia científica. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba); 2006. Contract No.: 2006/02.
27. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit.* 2010;24(2):154-70.
28. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. *GRADE handbook: The GRADE Working Group;* 2013.
29. McGonigal A, Sahgal A, De Salles A, Hayashi M, Levivier M, Ma L, et al. Radiosurgery for epilepsy: Systematic review and International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) practice guideline. *Epilepsy Res.* 2017;137:123-31.
30. Barbaro NM, Quigg M, Ward MM, Chang EF, Broshek DK, Langfitt JT, et al. Radiosurgery versus open surgery for mesial temporal lobe epilepsy: The randomized, controlled ROSE trial. *Epilepsia.* 2018;59(6):1198-207.
31. Lee EM, Kang JK, Kim SJ, Hong SH, Ko TS, Lee SA, et al. Gamma Knife radiosurgery for recurrent or residual seizures after anterior temporal lobectomy in mesial temporal lobe epilepsy patients with hippocampal sclerosis: long-term follow-up results of more than 4 years. *J Neurosurg.* 2015;123(6):1375-82.
32. Mathieu D, Deacon C, Pinard CA, Kenny B, Duval J. Gamma Knife surgery for hypothalamic hamartomas causing refractory epilepsy: preliminary results from a prospective observational study. *J Neurosurg.* 2010;113 Suppl(December):215-21.
33. McGonigal A, Bartolomei F, Gavaret M, Chauvel P, Regis J. Gamma knife radiosurgery of paracentral epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2014;92(6):346-53.
34. Quigg M, Broshek D, Barbaro N, Ward M, Laxer K, Yan G, et al. Neuropsychological outcomes after Gamma Knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: a prospective multicenter study. *Epilepsia.* 2012;52(5):909-16.

35. Usami K, Kawai K, Koga T, Shin M, Kurita H, Suzuki I, et al. Delayed complication after Gamma Knife surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg.* 2012;116(6):1221-5.
36. Wang XQ, Zhang XD, Han YM, Shi XF, Lan ZB, Men XX, et al. Clinical efficacy of gamma knife and surgery treatment of mesial temporal lobe epilepsy and their effects on EF-Tumt and EF-Tsmt expression - PubMed. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(8):1774-9.
37. Grewal SS, Alvi MA, Lu VM, Wahood W, Worrell GA, Tatum W, et al. Magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy versus stereotactic radiosurgery for medically intractable temporal lobe epilepsy: A systematic review and meta-analysis of seizure outcomes and complications. *World Neurosurg.* 2019;122:e32-e47.
38. Regis J, Lagmari M, Carron R, Hayashi M, McGonigal A, Daquin G, et al. Safety and efficacy of Gamma Knife radiosurgery in hypothalamic hamartomas with severe epilepsies: A prospective trial in 48 patients and review of the literature. *Epilepsia.* 2017;58 Suppl 2:60-71.
39. Irislimane M, Mathieu D, Bouthillier A, Deacon C, Nguyen DK. Gamma knife surgery for refractory insular cortex epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2013;91(3):170-6.
40. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
41. Mathieu D, Kondziolka D, Niranjan A, Flickinger J, Lunsford LD. Gamma knife thalamotomy for multiple sclerosis tremor. *Surg Neurol.* 2007;68(4):394-9.
42. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills.* 1958;8(3):271-6.
43. Devinsky O, Vickrey BG, Cramer J, Perrine K, Hermann B, Meador K, et al. Development of the quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia.* 1995;36(11):1089-104.
44. Viteri C, Codina M, Cobaleda S, Lahuerta J, Barriga J, Barrera S, et al. Validacion de la version espanola del cuestionario de calidad de vida en epilepsia QOLIE-10. *Neurologia.* 2008;23(3):157-67.
45. Langfitt JT, Quigg M, Yan G, Yu W, Ward MM, Barbaro NM, et al. Direct and indirect costs associated with stereotactic radiosurgery or open surgery for medial temporal lobe epilepsy: Results from the ROSE trial. *Epilepsia.* 2019;60(7):1453-61.
46. Han ZT, Chen QX. Curative effect and costs of surgical and gamma knife treatments on intractable epilepsy caused by temporal-hippocampal sclerosis. *Genet Mol Res.* 2015;14(3):8555-62.
47. López-González FJ, Villanueva V, Falip M, Toledo M, Campos D, Serratosa J. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019. Madrid: Luzan 5 Health Consulting; 2019. 260- p.
48. Mayo Clinic. Radiocirugía estereotáctica. (USA): Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER); 2021. [Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/stereotactic-radiosurgery/about/pac-20384526>
49. Espinosa-Jovel CA, Sobrino-Mejía FE. Farmacorresistencia en epilepsia. Conceptos clínicos y neurobiológicos. *Rev Neurol.* 2015;61(04):159-66.
50. Sancho J, Peña P, Rufo M, Palacios G, Masramon X, Rejas J, et al. Health and non-health care resources use in the management of adult outpatients with drug-resistant epilepsy in Spain: a cost-of-illness study (LINCE study). *Epilepsy Res.* 2008;81(2-3):176-87.
51. Han I, Shin D, Chang J, Kim K, Chang J, Huh R, et al. Effect of various surgical modalities in recurrent or persistent trigeminal neuralgia. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2010;88(3):156-62.
52. Cho KR, Kim HR, Im YS, Youn J, Cho JW, Lee JI. Outcome of gamma knife thalamotomy in patients with an intractable tremor. *J Korean Neurosurg Soc.* 2015;57(3):192-6.

53. Frentress C, Mark RJ, Smith H, Jacques D, Young R, Copcutt B, et al. Gamma Knife Radiosurgery (GKRS) in the management of Parkinson's disease and essential tremor: Long-term follow-up report of 192 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(3):S7.
54. Schreglmann SR, Krauss JK, Chang JW, Bhatia KP, Kägi G. Functional lesional neurosurgery for tremor: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018 Jul;89(7):717-26.
55. Martínez-Moreno NE, Sahgal A, De Salles A, Hayashi M, Levivier M, Ma L, et al. Stereotactic radiosurgery for tremor: Systematic review. *J Neurosurg.* 2019;130:589-600.
56. Kooshkabadi A, Lunsford LD, Tonetti D, Flickinger JC, Kondziolka D. Gamma Knife thalamotomy for tremor in the magnetic resonance imaging era. *J Neurosurg.* 2013;118(4):713-8.
57. Lim SY, Hodaie M, Fallis M, Poon YY, Mazzella F, Moro E. Gamma knife thalamotomy for disabling tremor: a blinded evaluation. *Arch Neurol.* 2010;67(5):584-8.
58. Niranjana A, Raju SS, Kooshkabadi A, Monaco E, 3rd, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for essential tremor: Retrospective analysis of a 19-year experience. *Mov Disord.* 2017;32(5):769-77.
59. Niranjana A, Raju SS, Lunsford LD. Leksell radiosurgery for movement disorders. *Prog Neurol Surg.* 2019;34:279-88.
60. Ohye C, Higuchi Y, Shibasaki T, Hashimoto T, Koyama T, Hirai T, et al. Gamma knife thalamotomy for Parkinson disease and essential tremor: a prospective multicenter study. *Neurosurgery.* 2012;70(3):526-35; discussion 35-6.
61. Witjas T, Carron R, Krack P, Eusebio A, Vaugoyeau M, Hariz M, et al. A prospective single-blind study of Gamma Knife thalamotomy for tremor. *Neurology.* 2015;85(18):1562-8.
62. Young RF, Li F, Vermeulen S, Meier R. Gamma Knife thalamotomy for treatment of essential tremor: long-term results. *J Neurosurg.* 2010;112(6):1311-7.
63. Niranjana A, Raju SS, Monaco EA, Flickinger JC, Lunsford LD. Is staged bilateral thalamic radiosurgery an option for otherwise surgically ineligible patients with medically refractory bilateral tremor? *J Neurosurg.* 2018;128(2):617-26.
64. Elble R, Bain P, Forjaz MJ, Haubenberger D, Testa C, Goetz CG, et al. Task force report: scales for screening and evaluating tremor: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2013;28(13):1793-800.
65. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008;23(15):2129-70.
66. Young RF, Li F, Vermeulen S, Clayton DA, Hesselgesser RD. Gamma knife pallidotomy for treatment of Parkinson's disease: long term results, clinical study. *Translational Cancer Research.* 2014;3(4):342-50.
67. Ravikumar VK, Parker JJ, Hornbeck TS, Santini VE, Pauly KB, Wintermark M, et al. Cost-effectiveness of focused ultrasound, radiosurgery, and DBS for essential tremor. *Mov Disord.* 2017;32(8):1165-73.
68. McClelland S, 3rd, Jaboin JJ. Treatment of the ventral intermediate nucleus for medically refractory tremor: A cost-analysis of stereotactic radiosurgery versus deep brain stimulation. *Radiother Oncol.* 2017;125(1):136-9.
69. Dávila-Del Salto S, Vargas-Rivadencira E, Andrade-Arias C. Tratamiento del temblor esencial mediante talamotomía estereotáxica. *Revista Ecuatoriana de Neurología.* 2009;18(1-2).
70. Vargas-Cañas A, Rebolledo V N. Temblor de Holmes, como manifestación única o predominante en lesiones cerebelosas de origen vascular. *Rev Chil Neuropsiquiatr.* 2019;57(1):57-63.
71. Benito-León J, León-Ruiz M. Epidemiología del temblor esencial. *Rev Neurol.* 2020;70(4):139-48.

72. Cahan LD, Young RF, Li F. Radiosurgical pallidotomy for Parkinson's Disease. *Prog Neurol Surg.* 2018;33:149-57.
73. Drummond PS, Pourfar MH, Hill TC, Mogilner AY, Kondziolka DS. Subthalamic gamma knife radiosurgery in parkinson's disease: A cautionary tale. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2020;98(2):110-7.
74. Raju SS, Niranjana A, Monaco EA, III, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for intractable tremor-dominant parkinson disease: A retrospective analysis. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2017;95(5):291-7.
75. Sandoval L, Jiménez F, J S, Velasco F, Carrillo R, Gómez P, et al. Resultados del tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson en la Unidad de Neurocirugía Funcional, Estereotaxia y Radiocirugía, del Hospital General de México en el periodo de 1992-2009. *Revista Mexicana de Neurociencia.* 2010;11(1):20-5.
76. Young RF, Hesselgesser RD, Ahn E, Vermeulen S, Li F, Lee J. Bilateral gamma knife thalamotomy for treatment of axial tremor. *Translational Cancer Research.* 2014;3(6):525-9.
77. García-Ramos R, López Valdés E, Ballesteros L, Jesús S, Mir P. The social impact of Parkinson's disease in Spain: Report by the Spanish Foundation for the Brain. *Neurologia.* 2016;31(6):401-13.
78. Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Paz S, Forjaz MJ, Frades-Payo B, Cubo E, et al. Parkinson symptoms and health related quality of life as predictors of costs: A longitudinal observational study with linear mixed model analysis. *PLoS One.* 2015;10(12):e0145310.
79. Lu VM, Duvall JB, Phan K, Jonker BP. First treatment and retreatment of medically refractive trigeminal neuralgia by stereotactic radiosurgery versus microvascular decompression: a systematic review and Meta-analysis. *Br J Neurosurg.* 2018;32(4):355-64.
80. Lu VM, Goyal A, Graffeo CS, Perry A, Jonker BP, Link MJ. Glossopharyngeal neuralgia treatment outcomes after nerve section, microvascular decompression, or stereotactic radiosurgery: A systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg.* 2018;120:572-82 e7.
81. Sharma R, Phalak M, Katiyar V, Borkar S, Kale SS, Mahapatra AK. Microvascular decompression versus stereotactic radiosurgery as primary treatment modality for trigeminal neuralgia: A systematic review and meta-analysis of prospective comparative trials. *Neurol India.* 2018;66(3):688-94.
82. Zeng YJ, Zhang H, Yu S, Zhang W, Sun XC. Efficacy and safety of microvascular decompression and gamma knife surgery treatments for patients with primary trigeminal neuralgia: A prospective study. *World Neurosurg.* 2018;116:e113-e7.
83. Akdag H, Comert D, Akdur K, Sakarcan A, Seyithanoglu H, Hatiboglu MA. The efficacy of gamma knife radiosurgery in patients with trigeminal neuralgia: The initial experience of the Bezmialem Vakif University. *Neurol India.* 2019;67(2):476-80.
84. Altınok A. Instant and early efficacy of gamma knife treatment on trigeminal neuralgia. *Turkish J Oncol.* 2018;33(4):154-8.
85. Baschnagel AM, Cartier JL, Dreyer J, Chen PY, Pieper DR, Olson RE, et al. Trigeminal neuralgia pain relief after gamma knife stereotactic radiosurgery. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;117:107-11.
86. Boriou PY, Tuleasca C, Muraciale X, Negretti L, Schiappacasse L, Dorenlot A, et al. Gamma Knife radiosurgery for glossopharyngeal neuralgia: A study of 21 patients with long-term follow-up. *Cephalalgia.* 2018;38(3):543-50.
87. Brisman R. Constant face pain in typical trigeminal neuralgia and response to gamma knife radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2013;91(2):122-8.
88. Cohen J, Mousavi SH, Faraji AH, Akpınar B, Monaco EA, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery as initial surgical management for elderly patients with trigeminal neuralgia. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2017;95(3):158-65.

89. Constanzo F, Silva RSD, de Almeida DB, Ferragut MA, Coelho Neto M, Toledo HV, et al. Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: first case series from Latin America. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(4):232-8.
90. Cordero Tous N, Cruz Sabido J, Román Cutillas AM, Saura Rojas EJ, Jorques Infante AM, Olivares Granados G. Outcome of radiosurgery treatment with a linear accelerator in patients with trigeminal neuralgia. *Neurologia*. 2017;32(3):166-74.
91. Dai ZF, Huang QL, Liu HP, Zhang W. Efficacy of stereotactic gamma knife surgery and microvascular decompression in the treatment of primary trigeminal neuralgia: a retrospective study of 220 cases from a single center. *J Pain Res*. 2016;9:535-42.
92. Debono B, Lotterie JA, Sol JC, Bousquet P, Duthil P, Monfraix S, et al. Dedicated linear accelerator radiosurgery for classic trigeminal neuralgia: A single-center experience with long-term follow-up. *World Neurosurg*. 2019;121:e775-e85.
93. Dominguez L, Saway B, Benko MJ, Williams E, Marvin EA, Entwistle JJ. Ruptured distal superior cerebellar artery aneurysm after gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: A case report and review of the literature. *World Neurosurg*. 2020;135:2-6.
94. Dos Santos MA, Pérez de Salcedo JB, Gutiérrez Díaz JA, Nagore G, Calvo FA, Samblàs J, et al. Outcome for patients with essential trigeminal neuralgia treated with linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2011;89(4):220-5.
95. Elaimy AL, Lamm AF, Demakas JJ, Mackay AR, Lamoreaux WT, Fairbanks RK, et al. Gamma knife radiosurgery for typical trigeminal neuralgia: An institutional review of 108 patients. *Surg Neurol Int*. 2013;4(1):92.
96. Gagliardi F, Spina A, Bailo M, Boari N, Cavalli A, Franzin A, et al. Effectiveness of Gamma Knife Radiosurgery in improving psychophysical performance and patient's quality of life in idiopathic trigeminal neuralgia. *World Neurosurg*. 2018;110:e776-e85.
97. Inoue T, Hirai H, Shima A, Suzuki F, Yamaji M, Fukushima T, et al. Long-term outcomes of microvascular decompression and Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia: a retrospective comparison study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(11):2127-35.
98. Kano H, Urgosik D, Liscak R, Pollock BE, Cohen-Inbar O, Sheehan JP, et al. Stereotactic radiosurgery for idiopathic glossopharyngeal neuralgia: an international multicenter study. *J Neurosurg*. 2016;125(Suppl 1):147-53.
99. Karam SD, Tai A, Wooster M, Rashid A, Chen R, Baig N, et al. Trigeminal neuralgia treatment outcomes following Gamma Knife radiosurgery with a minimum 3-year follow-up. *J Radiat Oncol*. 2014;3(2):125-30.
100. Kemp S, Allan RS, Patanjali N, Barnett MH, Jonker BP. Neurological deficit following stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia. *J Clin Neurosci*. 2016;34:229-31.
101. Kotecha R, Miller JA, Modugula S, Barnett GH, Murphy ES, Reddy CA, et al. Stereotactic Radiosurgery for Trigeminal Neuralgia Improves Patient-Reported Quality of Life and Reduces Depression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(5):1078-86.
102. Lazzara BM, Ortiz O, Bordia R, Witten MR, Haas JA, Katz AJ, et al. Cyberknife radiosurgery in treating trigeminal neuralgia. *J Neurointerv Surg*. 2013;5(1):81-5.
103. Lee CC, Chen CJ, Chong ST, Hung SC, Yang HC, Lin CJ, et al. Early stereotactic radiosurgery for medically refractory trigeminal neuralgia. *World Neurosurg*. 2018;112:e569-e75.
104. Lee JK, Choi HJ, Ko HC, Choi SK, Lim YJ. Long term outcomes of gamma knife radiosurgery for typical trigeminal neuralgia-minimum 5-year follow-up. *J Korean Neurosurg Soc*. 2012;51(5):276-80.

105. Leveque M, Park MC, Melhaoui A, Yomo S, Donnet A, Regis J. Gamma knife radiosurgery for glossopharyngeal neuralgia: Marseille experience. *J Radiosurg SBRT*. 2011;1(1):41-6.
106. Li L, Seaman SC, Bathla G, Smith MC, Dundar B, Noeller J, et al. Microvascular decompression versus stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: A single-institution experience. *World Neurosurg*. 2020;143:e400-e8.
107. Li P, Wang W, Liu Y, Zhong Q, Mao B. Clinical outcomes of 114 patients who underwent gamma-knife radiosurgery for medically refractory idiopathic trigeminal neuralgia. *J Clin Neurosci*. 2012;19(1):71-4.
108. Martínez Moreno NE, Gutiérrez-Sarraga J, Rey-Pórtoles G, Jiménez-Huete A, Martínez Álvarez R. Long-term outcomes in the treatment of classical trigeminal neuralgia by gamma knife radiosurgery: A retrospective study in patients with minimum 2-year follow-up. *Neurosurgery*. 2016;79(6):879-88.
109. Martínez-Álvarez R, Martínez-Moreno N, Kusak ME, Rey-Pórtoles G. Glossopharyngeal neuralgia and radiosurgery. *J Neurosurg*. 2014;121 Suppl(December):222-5.
110. Pan HC, Sheehan J, Huang CF, Sheu ML, Yang DY, Chiu WT. Quality-of-life outcomes after Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg*. 2010;113 Suppl(December):191-8.
111. Park SH, Chang JW. Gamma knife radiosurgery on the trigeminal root entry zone for idiopathic trigeminal neuralgia: Results and a review of the literature. *Yonsei Med J*. 2020;61(2):111-9.
112. Park SH, Hwang SK. Outcomes of gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia after a minimum 3-year follow-up. *J Clin Neurosci*. 2011;18(5):645-8.
113. Pokhrel D, Sood S, McClinton C, Saleh H, Badkul R, Jiang H, et al. Linac-based stereotactic radiosurgery (SRS) in the treatment of refractory trigeminal neuralgia: Detailed description of SRS procedure and reported clinical outcomes. *J Appl Clin Med Phys*. 2017;18(2):136-43.
114. Pollock BE, Boes CJ. Stereotactic radiosurgery for glossopharyngeal neuralgia: preliminary report of 5 cases. *J Neurosurg*. 2011;115(5):936-9.
115. Pommier B, Touzet G, Lucas C, Vermandel M, Blond S, Reyns N. Glossopharyngeal neuralgia treated by Gamma Knife radiosurgery: Safety and efficacy through long-term follow-up. *J Neurosurg*. 2018;128(5):1372-9.
116. Rashid A, Pinteá B, Kinfe TM, Surber G, Hamm K, Bostrom JP. LINAC stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia -retrospective two-institutional examination of treatment outcomes. *Radiat Oncol*. 2018;13(1):153.
117. Raval AB, Salluzzo J, Dvorak T, Price LL, Mignano JE, Wu JK. Salvage Gamma Knife Radiosurgery after failed management of bilateral trigeminal neuralgia. *Surg Neurol Int*. 2014;5(Supplement):160.
118. Regis J, Tuleasca C, Resseguier N, Carron R, Donnet A, Yomo S, et al. The very long-term outcome of radiosurgery for classical trigeminal neuralgia. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2016;94(1):24-32.
119. Riesenburger RI, Hwang SW, Schirmer CM, Zerris V, Wu JK, Mahn K, et al. Outcomes following single-treatment Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia with a minimum 3-year follow-up. *J Neurosurg*. 2010;112(4):766-71.
120. Romanelli P, Conti A, Redaelli I, Martinotti AS, Bergantin A, Bianchi LC, et al. Cyberknife radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Cureus*. 2019;11(10):e6014.
121. Serrano Rubio AA, Martínez Manrique JdJ, Revuelta Gutiérrez R, Gómez Amador JL, Martínez Anda JJ, Ponce Gómez JA, et al. Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal para el tratamiento de la neuralgia trigeminal. Experiencia de nueve años en una sola institución. *Rev Neurol*. 2014;59(06):249-54.
122. Shen GJ, Xu MH, Zhou YW, Chen GX, Geng MY, Li FP. Radiosurgical treatment of trigeminal neuralgia: A follow-up experience over three years. *Scientific Research and Essays*. 2011;6(12):2555-9.

123. Singh R, Davis J, Sharma S. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: A retrospective multi-institutional examination of treatment outcomes. *Cureus*. 2016;8(4):e554.
124. Taich ZJ, Goetsch SJ, Monaco E, Carter BS, Ott K, Alksne JF, et al. Stereotactic radiosurgery treatment of trigeminal neuralgia: Clinical outcomes and prognostic factors. *World Neurosurg*. 2016;90:604-12 e11.
125. Tavakol S, Jackanich A, Strickland BA, Marietta M, Ravina K, Yu C, et al. Effectiveness of gamma knife radiosurgery in the treatment of refractory trigeminal neuralgia: A case series. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2020;18(6):571-6.
126. Tuleasca C, Carron R, Resseguier N, Donnet A, Roussel P, Gaudart J, et al. Patterns of pain-free response in 497 cases of classic trigeminal neuralgia treated with Gamma Knife surgery and followed up for least 1 year. *J Neurosurg*. 2012;117 Suppl(December):181-8.
127. Verheul JB, Hanssens PE, Lie ST, Leenstra S, Piersma H, Beute GN. Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia: a review of 450 consecutive cases. *J Neurosurg*. 2010;113 Suppl(December):160-7.
128. Wang AP, Suryavanshi T, Marcucci M, Fong C, Whitton AC, Reddy KKV. Radiation necrosis following stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Can J Neurol Sci*. 2020;47(3):425-7.
129. Wang DD, Raygor KP, Cage TA, Ward MM, Westcott S, Barbaro NM, et al. Prospective comparison of long-term pain relief rates after first-time microvascular decompression and stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg*. 2018;128(1):68-77.
130. Yu R, Wang C, Qu C, Jiang J, Meng Q, Wang J, et al. Study on the therapeutic effects of trigeminal neuralgia with microvascular decompression and stereotactic gamma knife surgery in the elderly. *J Craniofac Surg*. 2019;30(1):e77-e80.
131. Zhao H, Shen Y, Yao D, Xiong N, Abdelmaksoud A, Wang H. Outcomes of two-isocenter gamma knife radiosurgery for patients with typical trigeminal neuralgia: Pain response and quality of life. *World Neurosurg*. 2018;109:e531-e8.
132. DeSouza DD, Davis KD, Hodaie M. Reversal of insular and microstructural nerve abnormalities following effective surgical treatment for trigeminal neuralgia. *Pain*. 2015;156(6):1112-23.
133. Nanda A, Javalkar V, Zhang S, Ahmed O. Long term efficacy and patient satisfaction of microvascular decompression and gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia. *J Clin Neurosci*. 2015;22(5):818-22.
134. Pollock BE, Schoeberl KA. Prospective comparison of posterior fossa exploration and stereotactic radiosurgery dorsal root entry zone target as primary surgery for patients with idiopathic trigeminal neuralgia. *Neurosurgery*. 2010;67(3):633-8; discussion 8-9.
135. Pollock BE, Stein KJ. Surgical management of trigeminal neuralgia patients with recurrent or persistent pain despite three or more prior operations. *World Neurosurg*. 2010;73(5):523-8.
136. Xiong NX, Tan D, Fu P, Zhao HY. Gamma knife radiosurgery for glossopharyngeal neuralgia by targeting the medial cisternal segment of the glossopharyngeal nerve: Report of 3 cases. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2015;93(4):292-6.
137. Karam SD, Tai A, Snider JW, Bhatia S, Bedrick EJ, Rashid A, et al. Refractory trigeminal neuralgia treatment outcomes following CyberKnife radiosurgery. *Radiat Oncol*. 2014;9:257.
138. Gandhoke GS, Smith KJ, Niranjana A, Sekula RF, Lunsford LD. Comparing microvascular decompression with gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia. A cost-effectiveness analysis. *World Neurosurg*. 2019;125:207-16.
139. Holland M, Noeller J, Buatti J, He W, Shivapour ET, Hitchon PW. The cost-effectiveness of surgery for trigeminal neuralgia in surgically naive patients: a retrospective study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;137:34-7.

140. Sivakanthan S, Van Gompel JJ, Alikhani P, van Loveren H, Chen R, Agazzi S. Surgical management of trigeminal neuralgia: use and cost-effectiveness from an analysis of the Medicare Claims Database. *Neurosurgery*. 2014;75(3):220-6; discussion 5-6.
141. Fransen P. Cost-effectiveness in the surgical treatments for trigeminal neuralgia. *Acta Neurol Belg*. 2012;112(3):245-7.
142. Jannone-Pedro N, Domingo-Monge FJ, Lominchar-Espada J. Neuralgia glossofaríngea asociada a síncope y secundaria a carcinoma de cuello. *Rev Neurol*. 2018;67(9):371-2.
143. Acevedo González JC, Jacobo Vásquez JA, Baquero Hoyos MM. Manejo neuroquirúrgico de la neuralgia esencial del nervio glossofaríngeo. *Universitas Médica*. 2012;55(2):211-9.
144. Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI. Actualización del manejo de la neuralgia del trigémino. *Semergen*. 2016;42(4):244-53.
145. Spina A, Boari N, Mortini P. Earlier radiosurgery is related to better outcome in trigeminal neuralgia [Letter]. *J Neurosurg*. 2020:1-2.
146. Kameyama S, Shirozu H, Masuda H, Ito Y, Sonoda M, Akazawa K. MRI-guided stereotactic radiofrequency thermocoagulation for 100 hypothalamic hamartomas. *J Neurosurg*. 2016;124(5):1503-12.
147. Shirozu H, Masuda H, Kameyama S. Repeat stereotactic radiofrequency thermocoagulation in patients with hypothalamic hamartoma and seizure recurrence. *Epilepsia Open*. 2020;5(1):107-20.
148. Ding D, Quigg M, Starke RM, Xu Z, Yen CP, Przybylowski CJ, et al. Radiosurgery for temporal lobe arteriovenous malformations: effect of temporal location on seizure outcomes. *J Neurosurg*. 2015;123(4):924-34.
149. Hamdi H, Boissonneau S, Hadidane S, Guenot M, Bartolomei F, Regis J. Effective posterior extension of callosotomy by gamma knife surgery. *Epileptic Disord*. 2020;22(3):342-8.
150. Park HR, Chung HT, Lee SK, Kim DG, Paek SH. Fractionated stereotactic gamma knife radiosurgery for medial temporal lobe epilepsy: A case report. *Exp Neurobiol*. 2016;25(2):93-101.
151. Rolston JD, Quigg M, Barbaro NM. Gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat*. 2011;2011:840616.
152. Kondziolka D, Ong JG, Lee JY, Moore RY, Flickinger JC, Lunsford LD. Gamma Knife thalamotomy for essential tremor. *J Neurosurg*. 2008;108(1):111-7.
153. Quigg M, Rolston J, Barbaro NM. Radiosurgery for epilepsy: Clinical experience and potential antiepileptic mechanisms. *Epilepsia: Epilepsia*; 2012. p. 7-15.
154. Chang EF, Englot DJ, Vadera S. Minimally invasive surgical approaches for temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. New York (USA): Academic Press Inc; 2015. p. 24-33.
155. Feng ES, Sui CB, Wang TX, Sun GL. Stereotactic radiosurgery for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2016;134(6):442-51.
156. Alomari SO, El Houshiemy MN, Bsat S, Moussalem CK, Allouh M, Omeis IA. Hypothalamic Hamartomas: A Comprehensive Review of Literature - Part 3: Updates on Radiotherapy Management. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Oct;197:106077.
157. Bourdillon P, Ferrand-Sorbet S, Apra C, Chipaux M, Raffo E, Rosenberg S, et al. Surgical treatment of hypothalamic hamartomas. *Neurosurg Rev*. 2021 Apr;44(2):753-62.
158. Regis J, Carron R, Bartolomei F, Chauvel P. Seeking new paradigms in epilepsy: stereotactic radiosurgery. *Clin Neurosurg*. 2012;59:59-69.

159. Bourdillon P, Rheims S, Catenoux H, Montavont A, Ostrowsky-Coste K, Isnard J, Guénot M. Malformations of cortical development: New surgical advances. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Mar;175(3):183-188.
160. Paz Valiñas L, Puñal Riobóo J. Neurocirugía estereotáctica sin armazón. Dispositivo robótico iSYS1 ®. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS). Unidad de Asesoramiento Científico-técnico Avalia-t; 2019.
161. Kawamura T, Onishi H, Kohda Y, Hirose G. Serious adverse effects of gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(12):892-8.
162. Liang S, Liu T, Li A, Zhao M, Yu X, Qh O. Long-term follow up of very low-dose LINAC based stereotactic radiotherapy in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2010;90(1-2):60-7.
163. Barbaro NM, Quigg M, Broshek DK, Ward MM, Lamborn KR, Laxer KD, et al. A multicenter, prospective pilot study of gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: seizure response, adverse events, and verbal memory. *Ann Neurol*. 2009;65(2):167-75.
164. Hoggard N, Wilkinson ID, Griffiths PD, Vaughan P, Kemeny AA, Rowe JG. The clinical course after stereotactic radiosurgical amygdalohippocampotomy with neuroradiological correlates. *Neurosurgery*. 2008;62(2):336-44; discussion 44-6.
165. Rheims S, Fischer C, Ryvlin P, Isnard J, Guénot M, Tamura M, et al. Long-term outcome of gamma-knife surgery in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2008;80(1):23-9.
166. Srikijvilaikul T, Najm I, Foldvary-Schaefer N, Lineweaver T, Suh JH, Bingaman WE. Failure of gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: report of five cases. *Neurosurgery*. 2004;54(6):1395-402; discussion 402-4.
167. Vojtech Z, Vladyka V, Kalina M, Nespor E, Seltenreichova K, Semnicka J, et al. The use of radiosurgery for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy and long-term results. *Epilepsia*. 2009;50(9):2061-71.
168. Bourgeois P, Mathieu D, Duval J, Deacon C. Gamma knife surgery in hypothalamic hamartoma: An effective treatment of refractory epilepsy with good outcome on quality of life and cognition. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(6):e1-e2.
169. Vojtech Z, Malikova H, Syrucek M, Kramska L, Sroubek J, Vladyka V, et al. Morphological changes after radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(10):1783-91; discussion 91-2.
170. Abla AA, Shetter AG, Chang SW, Wait SD, Brachman DG, Ng YT, et al. Gamma Knife surgery for hypothalamic hamartomas and epilepsy: Patient selection and outcomes. *J Neurosurg*. 2010;113 Suppl:207-14.
171. Kerrigan JF, Parsons A, Rice SG, Simeone K, Shetter AG, Abla AA, et al. Hypothalamic hamartomas: neuropathological features with and without prior gamma knife radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2013;91(1):45-55.
172. Wu C, Sperling MR, Falowski SM, Chitale AV, Werner-Wasik M, Evans JJ, et al. Radiosurgery for the treatment of dominant hemisphere periventricular heterotopia and intractable epilepsy in a series of three patients. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2013;1(1):1-6.
173. Rheims S, Didelot A, Guénot M, Regis J, Ryvlin P. Subcontinuous epileptiform activity after failed hippocampal radiosurgery. *Epilepsia*. 2011;52(8):1425-9.
174. Moreno-Jiménez S, San-Juan D, Larraga-Gutiérrez JM, Celis MA, Alonso-Vanegas MA, Anselmi DJ. Diffusion tensor imaging in radiosurgical callosotomy. *Seizure*. 2012;21(6):473-7.
175. Hensley-Judge H, Quigg M, Barbaro NM, Newman SA, Ward MM, Chang EF, et al. Visual field defects after radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(8):1376-80.

176. Bodaghabadi M, Bitaraf MA, Aran S, Alikhani M, Ashrafian H, Zahiri A, et al. Corpus callosotomy with gamma knife radiosurgery for a case of intractable generalised epilepsy. *Epileptic Disord.* 2011;13:202-8.
177. Chen N, Du SQ, Yan N, Liu C, Zhang JG, Ge Y, et al. Delayed complications after Gamma Knife surgery for intractable epilepsy. *J Clin Neurosci.* 2014;21(9):1525-8.
178. Bartolomei F, Regis J, Kida Y, Kobayashi T, Vladyka V, Liscak R, et al. Gamma knife radiosurgery for epilepsy associated with cavernous hemangiomas: a retrospective study of 49 cases. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1999;72 Suppl 1(1 SUPPL.):22-8.
179. Bartolomei F, Hayashi M, Tamura M, Rey M, Fischer C, Chauvel P, et al. Long-term efficacy of gamma knife radiosurgery in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2008;70(19):1658-63.
180. Baxendale S, Thompson P, Harkness W, Duncan J. Predicting memory decline following epilepsy surgery: a multivariate approach. *Epilepsia.* 2006;47(11):1887-94.
181. Behrens E, Schramm J, Zentner J, König R. Surgical and neurological complications in a series of 708 epilepsy surgery procedures. *Neurosurgery.* 1997;41(1):1-9.
182. Celis MA, Moreno-Jiménez S, Larraga-Gutiérrez JM, Alonso-Vanegas MA, García-Garduño OA, Martínez-Juárez IE, et al. Corpus callosotomy using conformal stereotactic radiosurgery. *Childs Nerv Syst.* 2007;23(8):917-20.
183. Derry PA, Rose KJ, McLachlan RS. Moderators of the effect of preoperative emotional adjustment on postoperative depression after surgery for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2000;41(2):177-85.
184. Eder HG, Feichtinger M, Pieper T, Kurschel S, Schroettner O. Gamma knife radiosurgery for callosotomy in children with drug-resistant epilepsy. *Childs Nerv Syst.* 2006;22(8):1012-7.
185. Feichtinger M, Schrottner O, Eder H, Holthausen H, Pieper T, Unger F, et al. Efficacy and safety of radiosurgical callosotomy: A retrospective analysis. *Epilepsia.* 2006;47(7):1184-91.
186. Glosser G, Zvil AS, Glosser DS, O'Connor MJ, Sperling MR. Psychiatric aspects of temporal lobe epilepsy before and after anterior temporal lobectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68(1):53-8.
187. Harvey AS, Freeman JL, Berkovic SF, Rosenfeld JV. Transcallosal resection of hypothalamic hamartomas in patients with intractable epilepsy. *Epileptic Disord.* 2003;5(4):257-65.
188. Heikkinen ER, Konnov B, Melnikov L, Yalynych N, Zubkov Yu N, Garmashov Yu A, et al. Relief of epilepsy by radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1989;53(3):157-66.
189. Markand ON, Salanova V, Whelihan E, Emsley CL. Health-related quality of life outcome in medically refractory epilepsy treated with anterior temporal lobectomy. *Epilepsia.* 2000;41(6):749-59.
190. McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GC, Briellmann RS, Berkovic SF. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain.* 2004;127(Pt 9):2018-30.
191. Meador KJ. Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology.* 2002;58(8 Suppl 5):S21-S6.
192. Regis J, Peragui JC, Rey M, Samson Y, Levrier O, Porcheron D, et al. First selective amygdalohippocampal radiosurgery for 'mesial temporal lobe epilepsy'. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1995;64 Suppl 1:193-201.
193. Pendl G, Eder HG, Schroettner O, Leber KA. Corpus callosotomy with radiosurgery. *Neurosurgery.* 1999;45(2):303-7; discussion 7-8.

- 194.Regis J, Bartolomei F, Kida Y, Kobayashi T, Vladyka V, Liscak R, et al. Radiosurgery for epilepsy associated with cavernous malformation: retrospective study in 49 patients. *Neurosurgery*. 2000;47(5):1091-7.
- 195.Regis J, Rey M, Bartolomei F, Vladyka V, Liscak R, Schrottner O, et al. Gamma knife surgery in mesial temporal lobe epilepsy: a prospective multicenter study. *Epilepsia*. 2004;45(5):504-15.
- 196.Régis J, Hayashi M, Eupierre LP, Villeneuve N, Bartolomei F, Brue T, et al. Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas. *Acta Neurochir Suppl*. 2004;91:33-50.
- 197.Regis J, Scavarda D, Tamura M, Nagayi M, Villeneuve N, Bartolomei F, et al. Epilepsy related to hypothalamic hamartomas: surgical management with special reference to gamma knife surgery. *Childs Nerv Syst*. 2006;22(8):881-95.
- 198.Regis J, Scavarda D, Tamura M, Villeneuve N, Bartolomei F, Brue T, et al. Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas. *Semin Pediatr Neurol*. 2007;14(2):73-9.
- 199.Rydenhag B, Silander HC. Complications of epilepsy surgery after 654 procedures in Sweden, September 1990-1995: a multicenter study based on the Swedish National Epilepsy Surgery Register. *Neurosurgery*. 2001;49(1):51-6; discussion 6-7.
- 200.Selch MT, Gorgulho A, Mattozo C, Solberg TD, Cabatan-Awang C, DeSalles AAF. Linear accelerator stereotactic radiosurgery for the treatment of gelastic seizures due to hypothalamic hamartoma. *Minim Invasive Neurosurg*. 2005;48(5):310-4.
- 201.Shih YH, Pan DH. Management of supratentorial cavernous malformations: craniotomy versus gammaknife radiosurgery. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005;107(2):108-12.
- 202.Smyth MD, Klein EE, Dodson WE, Mansur DB. Radiosurgical posterior corpus callosotomy in a child with Lennox-Gastaut syndrome. Case report. *J Neurosurg*. 2007;106(4 Suppl):312-5.
- 203.Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol*. 2008;7(6):525-37.
- 204.Sperling MR, O'Connor MJ, Saykin AJ, Plummer C. Temporal lobectomy for refractory epilepsy. *JAMA*. 1996;276(6):470-5.
- 205.Stroup E, Langfitt J, Berg M, McDermott M, Pilcher W, Como P. Predicting verbal memory decline following anterior temporal lobectomy (ATL). *Neurology*. 2003;60(8):1266-73.
- 206.Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M, Effectiveness, Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study G. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345(5):311-8.
- 207.Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
- 208.Elaimy AL, Demakas JJ, Arthurs BJ, Cooke BS, Fairbanks RK, Lamoreaux WT, et al. Gamma knife radiosurgery for essential tremor: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2010;8:20.
- 209.Campbell AM, Glover J, Chiang VLS, Gerrard J, Yu JB. Gamma knife stereotactic radiosurgical thalamotomy for intractable tremor: A systematic review of the literature. *Radiother Oncol*. 2015;114(3):296-301.
- 210.Dallapiazza RF, Lee DJ, De Vloo P, Fomenko A, Hamani C, Hodaie M, et al. Outcomes from stereotactic surgery for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(4):474-82.
- 211.Elble RJ, Shih L, Cozzens JW. Surgical treatments for essential tremor. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(4):303-21.
- 212.Mitchell KT, Ostrem JL. Surgical Treatment of Parkinson Disease. *Neurol Clin*. 2020;38(2):293-307.

213. Walters H, Shah BB. Focused ultrasound and other lesioning therapies in movement disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(9):66.
214. Witjas-Slucki T. Surgical treatments for tremors. *Rev Neurol (Paris).* 2018;174(9):615-20.
215. Zappia M, Albanese A, Bruno E, Colosimo C, Filippini G, Martinelli P, et al. Treatment of essential tremor: a systematic review of evidence and recommendations from the Italian Movement Disorders Association. *J Neurol.* 2013;260(3):714-40.
216. Witjas T, Carron R, Boutin E, Eusebio A, Azulay JP, Regis J. Essential tremor: Update of therapeutic strategies (medical treatment and gamma knife thalamotomy). *Rev Neurol(Paris).* 2016;172(8-9):408-15.
217. Zesiewicz TA, Chari A, Jahan I, Miller AM, Sullivan KL. Overview of essential tremor. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010;6:401-8.
218. Alvarez L, Macias R, Lopez G, Alvarez E, Pavon N, Rodriguez-Oroz MC, et al. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: initial and long-term response. *Brain.* 2005;128(Pt 3):570-83.
219. Baron MS, Vitek JL, Bakay RA, Green J, Kaneoke Y, Hashimoto T, et al. Treatment of advanced Parkinson's disease by posterior GPi pallidotomy: 1-year results of a pilot study. *Ann Neurol.* 1996;40(3):355-66.
220. Dogali M, Fazzini E, Kolodny E, Eidelberg D, Sterio D, Devinsky O, et al. Stereotactic ventral pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurology.* 1995;45(4):753-61.
221. Favre J, Burchiel KJ, Taha JM, Hammerstad J. Outcome of unilateral and bilateral pallidotomy for Parkinson's disease: patient assessment. *Neurosurgery.* 2000;46(2):344-53; discussion 53-5.
222. Jankovic J, Cardoso F, Grossman RG, Hamilton WJ. Outcome after stereotactic thalamotomy for parkinsonian, essential, and other types of tremor. *Neurosurgery.* 1995;37(4):680-6; discussion 6-7.
223. Jiménez F, Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, García L, Madrigal A, Velasco AL, et al. Comparative evaluation of the effects of unilateral lesion versus electrical stimulation of the globus pallidus internus in advanced Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2006;84(2-3):64-71.
224. Kondziolka D, Bonaroti E, Baser S, Brandt F, Kim YS, Lunsford LD. Outcomes after stereotactically guided pallidotomy for advanced Parkinson's disease. *J Neurosurg.* 1999;90(2):197-202.
225. Lai EC, Jankovic J, Krauss JK, Ondo WG, Grossman RG. Long-term efficacy of posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology.* 2000;55(8):1218-22.
226. Laitinen Lv BATHMI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg.* 1991;76:53-61.
227. Lang AE, Lozano AM, Montgomery E, Duff J, Tasker R, Hutchinson W. Posteroventral medial pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1997;337(15):1036-42.
228. Merello M, Nouzeilles MI, Cammarota A, Betti O, Leiguarda R. Comparison of 1-year follow-up evaluations of patients with indication for pallidotomy who did not undergo surgery versus patients with Parkinson's disease who did undergo pallidotomy: a case control study. *Neurosurgery.* 1999;44(3):461-7; discussion 7-8.
229. Merello M. TELSP. Prospective randomized 1-year follow-up comparison of bilateral subthalamotomy versus bilateral subthalamic stimulation and the combination of both in Parkinson's disease patients: a pilot study. *Br J Neurosurg.* 2009;22:415-22.
230. Moriyama E, Beck H, Miyamoto T. Long-term results of ventrolateral thalamotomy for patients with Parkinson's disease. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1999;39(5):350-6.
231. Niranjan A, Kondziolka D, Baser S, Heyman R, Lunsford LD. Functional outcomes after gamma knife thalamotomy for essential tremor and MS-related tremor. *Neurology.* 2000;55(3):443-6.

232. Parkin S, Nandi D, Giladi N, Joint C, Gregory R, Bain P, Scott R, Aziz TZ. Lesioning the subthalamic nucleus in the treatment of Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2001;77(1-4):68-72.
233. Patel NK, Heywood P, O'Sullivan K, McCarter R, Love S, Gill SS. Unilateral subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Brain.* 2003;126(Pt 5):1136-45.
234. Su PC, Tseng HM, Liu HM, Yen RF, Liou HH. Subthalamotomy for advanced Parkinson disease. *J Neurosurg.* 2002;97(3):598-606.
235. Su PC, Tseng HM, Liu HM, Yen RF, Liou HH. Treatment of advanced Parkinson's disease by subthalamotomy: one-year results. *Mov Disord.* 2003;18(5):531-8.
236. Tseng HM, Su PC, Liu HM, Liou HH, Yen RF. Bilateral subthalamotomy for advanced Parkinson disease. *Surg Neurol.* 2007;68 Suppl 1:S43-50; discussion S-1.
237. Vitek JL, Bakay RA, Freeman A, Evatt M, Green J, McDonald W, et al. Randomized trial of pallidotomy versus medical therapy for Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2003;53(5):558-69.
238. Yen CP, Wu SJ, Su YF, Kwan AL, Howng SL, Shih PY. Unilateral stereotactic posteroventral globus pallidus internus pallidotomy for Parkinson's disease: surgical techniques and 2-year follow-up. *Kaohsiung J Med Sci.* 2005;21(1):1-8.
239. Zirh A, Reich SG, Dougherty PM, Lenz FA. Stereotactic thalamotomy in the treatment of essential tremor of the upper extremity: reassessment including a blinded measure of outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66(6):772-5.
240. Rothstein TL. A late complication of gamma knife radiosurgery. *Rev Neurol Dis.* 2010;7(4):150-1; discussion 7-9.
241. Mojica R, Mark R, Smith H, Akins R, Nair M. Gamma Knife Radiosurgery (GKRS) in the management of parkinson's disease and essential tremor: long-term follow-up report of 196 cases. *Radiother Oncol.* 2011;99:S361-S.
242. Bonnen JG, Iacono RP, Lulu B, Mohamed AS, Gonzalez A, Schoonenberg T. Gamma knife pallidotomy: Case report. *Acta Neurochir (Wien).* 1997;139(5):442-5.
243. Duma CM, Jacques DB, Kopyov OV, Mark RJ, Copcutt B, Farokhi HK. Gamma knife radiosurgery for thalamotomy in parkinsonian tremor: a five-year experience. *J Neurosurg.* 1998;88(6):1044-9.
244. Duma CM, Jacques D, Kopyov OV. The treatment of movement disorders using gamma knife stereotactic radiosurgery. *Neurosurg Clin N Am.* 1999;10:379-89.
245. Friedman DP, Goldman HW, Flanders AE, Gollomp SM, Curran WJ, Jr. Stereotactic radiosurgical pallidotomy and thalamotomy with the gamma knife: MR imaging findings with clinical correlation--preliminary experience. *Radiology.* 1999;212(1):143-50.
246. Friehs GM, Norén G, Ohye C, Duma CM, Marks R, Plombon J, et al. Lesion size following Gamma Knife treatment for functional disorders. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1997;66:320-8.
247. Jawahar A, Cardenas RJ, Zwieg RM, Willis BK, Nanda A. A case report of complete disappearance of essential tremor after Gamma Knife radiosurgery. *J La State Med Soc.* 2004;156(3):140-2.
248. Hirato M, Ohye C, Shibasaki T, Nakamura M, Inoue HK, Andou Y. Gamma Knife thalamotomy for the treatment of functional disorders. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1995;64 Suppl 1:164-71.
249. Keep MF, Mastrofrancesco L, Erdman D, Murphy B, Ashby LS. Gamma knife subthalamotomy for Parkinson disease: The subthalamic nucleus as a new radiosurgical target. Case report. *J Neurosurg.* 2002;97:592-9.
250. Lindquist C, Steiner L, Hindmarsh T. Gamma knife thalamotomy for tremor: Report of two cases. *Radiosurgery: Baseline and Trends.* New York: Raven Press; 1992. p. 237-43.

251. Niranjan A, Jawahar A, Kondziolka D, Lunsford LD. A comparison of surgical approaches for the management of tremor: radiofrequency thalamotomy, gamma knife thalamotomy and thalamic stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1999;72(2-4):178-84.
252. Ohye C, Shibazaki T, Hirato M, Inoue H, Andou Y. Gamma thalamotomy for parkinsonian and other kinds of tremor. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1996;66 Suppl 1(1):333-42.
253. Ohye C, Shibazaki T, Ishihara J, Zhang J. Evaluation of gamma thalamotomy for parkinsonian and other tremors: Survival of neurons adjacent to the thalamic lesion after gamma thalamotomy. *J Neurosurg.* 2000;93:120-7.
254. Ohye C, Shibazaki T, Zhang J, Andou Y. Thalamic lesions produced by gamma thalamotomy for movement disorders. *J Neurosurg.* 2002;97:600-6.
255. Ohye C, Shibazaki T, Sato S. Gamma knife thalamotomy for movement disorders: evaluation of the thalamic lesion and clinical results. *J Neurosurg.* 2005;102 (Suppl):234-40.
256. Ohye C, Shibazaki T. Treatment of functional disorders with gamma knife thalamotomy. *Prog Neurol Surg.* 2009;22:170-81.
257. Okun MS, Stover NP, Subramanian T, Gearing M, Wainer BH, Holder CA, et al. Complications of gamma knife surgery for Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2001;58(12):1995-2002.
258. Pan L, Dai JZ, Wang BJ, Xu WM, Zhou LF, Chen XR. Stereotactic gamma thalamotomy for the treatment of parkinsonism. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1997;66:329-32.
259. Rand RW, Jacques DB, Melbye RW, Copcutt BG, Fisher MR, Levenick MN. Gamma Knife thalamotomy and pallidotomy in patients with movement disorders: preliminary results. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1993;61 Suppl 1:65-92.
260. Young RF. Functional neurosurgery with the Leksell Gamma Knife. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1996;66:19-23.
261. Young RF, Shumway-Cook A, Vermeulen SS, Grimm P, Blasko J, Posewitz A, et al. Gamma knife radiosurgery as a lesioning technique in movement disorder surgery. *J Neurosurg.* 1998;89(2):183-93.
262. Young RF, Jacques S, Mark R, Kopyov O, Copcutt B, Posewitz A, Li F. Gamma knife thalamotomy for treatment of tremor: long-term results. *J Neurosurg.* 2000 Dec;93 Suppl 3:128-35.
263. Chua E, Pappas CT, Chen AY. Successful frameless radiosurgery for glossopharyngeal neuralgia - Case report. *J Radiosurg SBRT.* 2020;7(1):85-7.
264. Heroux F, Mathieu D. Treatment of glossopharyngeal neuralgia by Gamma Knife Radiosurgery. *Can J Neurol Sci.* 2015;42(5):350-2.
265. Hsieh P-H, Chen C-C, Tseng Y-C, Pan D. Glossopharyngeal neuralgia treated using stereotactic Gamma Knife radiosurgery. *Formosan J Surg.* 2019;52(6):239-42.
266. Spina A, Boari N, Gagliardi F, Bailo M, Morselli C, Iannaccone S, et al. The emerging role of gamma knife radiosurgery in the management of glossopharyngeal neuralgia. *Neurosurg Rev.* 2019;42(1):31-8.
267. Berger I, Nayak N, Schuster J, Lee J, Stein S, Malhotra NR. Microvascular decompression versus stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: A decision analysis. *Cureus.* 2017;9(1):e1000.
268. Gubian A, Rosahl SK. Meta-analysis on safety and efficacy of microsurgical and radiosurgical treatment of trigeminal neuralgia. *World Neurosurg.* 2017;103:757-67.
269. Mendelson ZS, Velagala JR, Kohli G, Heir GM, Mammis A, Liu JK. Pain-free outcomes and durability of surgical intervention for trigeminal neuralgia: A comparison of gamma knife and microvascular decompression. *World Neurosurg.* 2018;112:e732-e46.

270. Sallabanda K, Sallabanda M, Barrientos HD, Santaolalla I, Garcia R. Trigeminal trophic syndrome secondary to refractory trigeminal neuralgia treated with cyberknife(r) radiosurgery. *Cureus*. 2020;12(4):e7670.
271. Varela-Lema L, López-García M, Maceira-Rozas M, Muñoz-Garzón V. Linear accelerator stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Pain Physician*. 2015;18(1):15-27.
272. Tuleasca C, Regis J, Sahgal A, De Salles A, Hayashi M, Ma L, et al. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Neurosurg*. 2018;130(3):733-57.
273. Varela-Lema L, Maceira Razas MdC, Ferreira Cadahía I. Radiocirugía estereotáxica con aceleradores lineales para la neuralgia del trigémino. Santiago de Compostela: Avalia-t; 2013.
274. Williams BJ, Schlesinger D, Sheehan J. Glossopharyngeal neuralgia treated with gamma knife radiosurgery. *World Neurosurg*. 2010;73(4):413-7.
275. Amutio Gutierrez S, Soto-Gonzalez M. Effectiveness of gamma knife treatment in patients affected by idiopathic recurrent trigeminal neuralgia. *Neurologia*. 2016;31(7):482-90.
276. Monaco EAI, Kano H, Kooshkabi A, Lunsford LD. Gamma Knife Radiosurgery for Trigeminal Neuralgia - A Review. *Eur Neurol Rev*. 2011;07:149.
277. O'Connor JK, Bidiwala S. Effectiveness and safety of Gamma Knife radiosurgery for glossopharyngeal neuralgia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2013;26(3):262-4.
278. Recinos PF, Nguyen T, Lim M. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Schmidek and Sweet Operative Neurosurgical Techniques*. 1. Sixth Edit ed. Elsevier; 2012. p. 1167-71.
279. Yen CP, Schlesinger D, Sheehan JP. Gamma Knife® radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Expert Rev Med Devices*. 2011;8(6):709-21.
280. Wolf A, Kondziolka D. Gamma Knife Surgery in Trigeminal Neuralgia. *Neurosurg Clin N Am*. 2016;27(3):297-304.
281. Zakrzewska JM, Akram H. Neurosurgical interventions for the treatment of classical trigeminal neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(9):Cd007312.
282. Brisman R. Microvascular decompression vs. gamma knife radiosurgery for typical trigeminal neuralgia: preliminary findings. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2007;85(2-3):94-8.
283. Linskey ME, Ratanatharathorn V, Penagaricano J. A prospective cohort study of microvascular decompression and Gamma Knife surgery in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurg*. 2008;109 Suppl:160-72.
284. Oh IH, Choi SK, Park BJ, Kim TS, Rhee BA, Lim YJ. The Treatment Outcome of Elderly Patients with Idiopathic Trigeminal Neuralgia : Micro-Vascular Decompression versus Gamma Knife Radiosurgery. *J Korean Neurosurg Soc*. 2008;44(4):199-204.
285. Pollock BE, Ecker RD. A prospective cost-effectiveness study of trigeminal neuralgia surgery. *Clin J Pain*. 2005;21(4):317-22.
286. Sanchez-Mejia RO, Limbo M, Cheng JS, Camara J, Ward MM, Barbaro NM. Recurrent or refractory trigeminal neuralgia after microvascular decompression, radiofrequency ablation, or radiosurgery. *Neurosurg Focus*. 2005;18(5):e12.
287. Tarricone R, Aguzzi G, Musi F, Fariselli L, Casasco A. Cost-effectiveness analysis for trigeminal neuralgia: Cyberknife vs microvascular decompression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4(3):647-52.
288. Pollock BE. Comparison of posterior fossa exploration and stereotactic radiosurgery in patients with previously nonsurgically treated idiopathic trigeminal neuralgia. *Neurosurg Focus*. 2005;18(5):E6.

