

Análisis de la eficacia y seguridad de los neuroestimuladores periféricos del ganglio esfenopalatino para el tratamiento de la cefalea crónica en racimos refractaria

Analysis of the efficacy
and safety of peripheral
neurostimulators of the
sphenopalatine ganglion
for the treatment of refractory
chronic clusters headache

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2018

MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL



Plus Educación y Aprendizaje de Buenas Prácticas



Instituto
de Salud
Carlos III

Agencia de Evaluación
Tecnológica Sanitaria

Análisis de la eficacia y seguridad de los neuroestimuladores periféricos del ganglio esfenopalatino para el tratamiento de la cefalea crónica en racimos refractaria

Analysis of the efficacy
and safety of peripheral
neurostimulators of the
sphenopalatine ganglion
for the treatment of refractory
chronic clusters headache

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Análisis de la eficacia y seguridad de los neuroestimuladores periféricos del ganglio esfenopalatino para el tratamiento de la cefalea crónica en racimos refractaria. S. Luengo Matos; M.M. Polo de Santos; L.M. Sánchez-Gómez. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III; Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018.

1 archivo pdf. - (Informes, Estudios e Investigación)

Palabras clave: neuroestimulación, ganglio esfenopalatino, cefalea en racimos, revisión sistemática

Keywords: neurostimulation, sphenopalatine ganglion, cluster headache, systematic review

Autores:

Setefilla Luengo Matos

M. Mar Polo de Santos

Luis M Sánchez Gómez

Convenio de colaboración/financiación:

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 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 Servicio Nacional de Salud.

Para citar este informe:

LUENGO MATOS S, POLO DE SANTOS M.M, SÁNCHEZ-GÓMEZ L.M. "Análisis de la eficacia y seguridad de los neuroestimuladores periféricos del ganglio esfenopalatino para el tratamiento de la cefalea crónica en racimos refractaria". Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Madrid. 2018. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

Revisión externa:

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, agradece a la **Dra. Ana Belén Pinel González** del Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Getafe (Madrid) su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Agradecimientos:

Dr. Juan Pablo Chalco Orrego. Médico Residente de Medicina Preventiva y Salud Pública

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo. Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

Declaración de conflicto de interés:

Los autores y revisores declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento.

Edita: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social

Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Instituto de Salud Carlos III. Agencia de evaluación de tecnologías Sanitarias

NIPO pdf: 062-18-007-2

NIPO epub: 062-18-008-8

MSCBS

NIPO pdf: 680-18-077-8

NIPO epub: 680-18-078-3

Contacto: sluenjo@isciii.es

Maquetación: Estugraf Impresores, S.L.

Análisis de la eficacia y seguridad de los neuroestimuladores periféricos del ganglio esfenopalatino para el tratamiento de la cefalea crónica en racimos refractaria

Analysis of the efficacy
and safety of peripheral
neurostimulators of the
sphenopalatine ganglion
for the treatment of refractory
chronic clusters headache

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL



Ministerio de Educación, Cultura y Deporte



Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias

Índice

LISTADO DE ABREVIATURAS	7
RESUMEN	9
SUMMARY	15
I. JUSTIFICACIÓN	21
II. INTRODUCCIÓN	23
1. Definición del problema de salud	23
2. Epidemiología	24
3. Factores de riesgo	24
4. Carga de la enfermedad	24
5. Tratamiento actual	25
6. Descripción de la tecnología	26
III. OBJETIVO	29
IV. METODOLOGÍA	31
1. Búsqueda de información	31
2. Selección de estudios	31
2.1. Criterios de inclusión y exclusión	31
2.2. Identificación, selección y revisión de estudios	32
3. Evaluación de sesgos, calidad y síntesis de la evidencia	33
4. Extracción de datos	33
5. Revisión interna	33
6. Revisión externa	33
V. RESULTADOS	35
1. Información y datos generales	35
1.1. Selección de estudios	35
2. Resultados clínicos	36
2.1. Resultados de eficacia	36
2.2. Resultados de seguridad	38
2.3. Resultados de la evaluación de sesgos y calidad de los estudios	40
3. Consideraciones de implementación	42
VI. DISCUSIÓN	43
VII. CONCLUSIONES	46

VIII. TABLAS	47
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
X. ANEXOS	61
ANEXO I. Bases de datos y estrategias de búsqueda	61
ANEXO II. Calidad de la evidencia y grado de recomendación	62
ANEXO III. Tablas de evidencia	64
ANEXO IV. Artículos excluidos y causa de exclusión	70

Listado de abreviaturas

AETS-ISCIII	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- Instituto de Salud Carlos III
AMSTAR	Assessment of Multiple SysTemAtic Reviews
CCH	Chronic Cluster Headache
CH	Cluster Headache
CR	Cefalea en racimos
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CRC	Cefalea en racimos crónica
CRE	Cefalea en racimos episódica
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
EA	Efectos adversos
EC	Estimulación completa
ES	Estimulación simulada
ESU	Estimulación sub-umbral
FS	Full stimulation
GEP	Ganglio esfenopalatino
HIT	Headache Impact Test
IC	Intervalo de confianza
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHS	International Headache Society
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RedETS	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
RS	Revisión Sistemática
SMT	Sumatriptán
SNS	Sistema Nacional de Salud
SPG	Sphenopalatine Ganglion
SPS	Sub-perception stimulation
SR	Systematic review
SS	Sham stimulation
VP	Verapamilo
WOS	Web of Science

Resumen

Introducción

La cefalea en racimos (CR) es una cefalea primaria, integrada dentro del grupo de las cefaleas trigémino-autonómicas, que se caracteriza por la aparición de brotes (agrupados en periodos de tiempo que se denominan racimos) de dolor periorcular, estrictamente unilaterales, de gran intensidad, junto con signos vegetativos ipsilaterales del lado doloroso, tales como ptosis, miosis, sudoración, lagrimeo, rinorrea o edema palpebral. Los ataques de dolor pueden durar entre 15-180 minutos y puede recurrir entre 2-8 veces por día, con un horario predominantemente nocturno. La CR puede presentarse en forma episódica en la que se alternan los racimos con periodos libres de dolor que habitualmente se prolongan durante meses o años, y en forma crónica (CRC) en la que hay ausencia de fases de remisión de las crisis durante un año o más, o con remisiones que duran menos de un mes.

Según los estudios, la incidencia de la CR oscila entre 2,5-9,8 casos/100.000 personas-año; y la prevalencia oscila entre 53-381 casos/100.000 personas. Parece ser más frecuente en hombres que en mujeres (en distintos estudios varía entre 7:1-3:1).

El tratamiento de la CR se debe iniciar intentando suprimir los factores precipitantes del brote si los hubiere (alcohol o fármacos vasodilatadores, entre otros). El tratamiento farmacológico tiene un abordaje sintomático agudo de las crisis individuales para el que el fármaco de elección es el sumatriptán (agonista selectivo de los receptores serotoninérgicos intracraneales), y un abordaje profiláctico, para intentar acortar el periodo sintomático y reducir la frecuencia y la intensidad de las crisis. Está indicado siempre que el paciente tenga más de 2 crisis por día. En el tratamiento preventivo de transición se utilizan fármacos encaminados a cortar el brote activo como los esteroides, y en el de mantenimiento, fármacos que consoliden la remisión y eviten una recaída precoz como es el caso del verapamilo. El tratamiento debe mantenerse hasta que el paciente lleve al menos 2 semanas sin crisis. Otra opción de tratamiento, indicado en las formas de CRC refractarias, es el quirúrgico dirigido a la sección del trigémino a través de diferentes vías. Recientemente, han aparecido alternativas a esta cirugía, entre ellas, la neuroestimulación del ganglio esfenopalatino (GEP) mediante un dispositivo insertable miniaturizado que se inserta vía transoral utilizando una incisión buco gingival mínimamente invasiva. El sistema de neuroestimulación consta, además, de un controlador remoto que el paciente activa a demanda y de forma controlada por él mismo cuando lo necesita. El controlador remoto también permite al médico facilitar el ajuste de los parámetros en el neuroestimulador que el paciente necesita.

Objetivo

Evaluar la eficacia y la seguridad de los neuroestimuladores periféricos del ganglio esfenopalatino para el tratamiento de la cefalea en racimos crónica refractaria al tratamiento.

Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática (RS) de la literatura científica. La identificación de estudios se realizó mediante una búsqueda exhaustiva de la literatura científica en las siguientes bases de datos: PubMed, The Cochrane Plus, bases de datos del CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*), NICE y Web of Science (WOS). También se realizaron búsquedas en otras bases de datos como ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform), Clinicaltrials y EuroScan. Se diseñaron diversas estrategias de búsqueda para la identificación de estudios utilizando terminología libre y controlada. Se realizaron, igualmente, búsquedas en Internet, en los sitios Web de las sociedades científicas de especialidades relacionadas con la tecnología y de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, de ámbito nacional e internacional. Se llevó a cabo también una revisión manual de las referencias bibliográficas de los documentos encontrados.

La selección de estudios se realizó hasta el 31 de octubre de 2016 sin restricciones por tamaño de estudio. Se incluyeron ensayos clínicos, RS o metaanálisis, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, o Guías de Práctica Clínica, publicados en inglés, español o francés, que incluyeran pacientes con CRC refractaria a tratamiento y sometidos a la estimulación del GEP mediante el uso de neuroestimuladores. Se excluyeron estudios de cohortes, casos y controles o series de casos; revisiones narrativas, cartas al director, artículos de opinión y editoriales; y estudios duplicados o desfasados por estudios posteriores de la misma institución.

Como medidas de resultado se recogieron:

- Medidas de eficacia/efectividad en términos de: % de pacientes con reducción del dolor a los 15 minutos tras la estimulación, % de pacientes con desaparición completa del dolor a los 15 minutos tras la estimulación, % de pacientes con reducción del dolor a los 90 minutos tras la estimulación, reducción de la frecuencia de aparición de los brotes, y calidad de vida medida con el Headache Impact Test (HIT) y la escala SF-36.
- Medidas de seguridad: efectos adversos asociados al tratamiento.

La identificación, selección, revisión y extracción de los datos de los estudios se realizaron de forma exhaustiva e independiente por dos revisores. Los desacuerdos se resolvieron por consenso o en colaboración con otro miembro del equipo investigador. Se resumió la evidencia con los datos extraídos de los estudios que incluían información bibliográfica, características del estudio y de los pacientes, características de la intervención, y medidas de resultado en relación con la eficacia y seguridad del procedimiento. Se evaluaron los sesgos, calidad y síntesis de evidencia de forma independiente por dos revisores de acuerdo al instrumento AMSTAR (Assessment of Multiple SysTemAtic Reviews) de la Agencia Canadiense para la Evaluación de Medicamentos y de Tecnologías en Salud para evaluar la calidad de las revisiones sistemáticas, y la herramienta de valoración del riesgo de sesgos de la Colaboración Cochrane para ensayos clínicos.

Resultados

Se seleccionaron 6 de las 35 referencias que inicialmente cumplían los criterios de inclusión/exclusión: 1 informe de evaluación de tecnologías sanitarias de la agencia Austríaca realizado con metodología de RS, 1 informe NICE, 1 ensayo clínico (Pathway CH-1), 2 artículos con datos de seguimiento de los pacientes del ensayo Pathway CH-1 a 24 meses y un registro postcomercialización que incluía, entre otros, a los pacientes del ensayo Pathway CH-1 por lo que se decidió incluirle en ese estudio. Para la elaboración de esta revisión se han extraído los datos de estudios originales, incluidos los considerados en los informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Los estudios no son independientes, sino financiados por la empresa fabricante del dispositivo. El ensayo Pathway CH-1 presenta bajo riesgo de sesgos, sin embargo, los estudios que informan del seguimiento a 24 meses presentan alto riesgo de sesgo para los datos a largo plazo y una notificación selectiva.

Tanto el informe NICE como el informe austríaco se basan esencialmente en los datos del estudio Pathway CH-1, realizado con 32 pacientes que recibieron de forma aleatorizada estimulación completa (EC) del GEP, estimulación sub-umbral (ESU), o estimulación simulada (ES) durante cada brote de CR.

En relación con la eficacia de la neuroestimulación del GEP, el ensayo Pathway CH-1 ofrece datos de 28/33 pacientes que lo completaron y encuentra los siguientes resultados: Reducción del dolor 15 minutos después de la neuroestimulación en el 67%, 7% y 7% de los brotes tratados con EC, ESU, y ES, respectivamente ($p < 0,001$). Reducción del dolor a los 30, 60 y 90 minutos después de la neuroestimulación en el 56%, 61%, y 60% de los brotes de CR tratados con EC frente al 8%, 12% y 13% de los brotes tratados con ES, respectivamente ($p < 0,001$). Resolución completa del dolor a los 15

minutos después de la neuroestimulación en el 34%, 2% y 2% de los brotes tratados con EC, ESU y ES, respectivamente ($p < 0,001$). El uso de fármacos durante la fase aguda se produjo en el 31%, 78% y 77% de los brotes tratados con EC, ESU y ES, respectivamente ($p = 0,0001$). Al final del periodo de estimulación, la frecuencia media de brotes disminuyó de 17,4 a 12,5 brotes/semana ($p = 0,005$). El 68% de los pacientes respondió al tratamiento: el 25% fue respondedor agudo (consiguió alivio del dolor en $\geq 50\%$ de los brotes tratados), el 36% fue respondedor frecuente (consiguió reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de los brotes), y el 7% fue respondedor terapéutico (consiguió ambas cosas). Respecto a la calidad de vida, el HIT mejoró en $6,8 \pm 10,2$ puntos ($p = 0,002$), y la escala SF-36 mejoró en el 75% de los pacientes, tanto en la función física (21%) como en la función mental (29%); el 25% de los pacientes mejoró en las dos funciones.

Dos artículos, con 33 pacientes, recogen datos de seguimiento a 24 meses de los pacientes incluidos en el ensayo Pathway CH-1. El estudio de Barloese y cols. sigue a 10 pacientes que consiguieron la remisión de los brotes al menos durante 1 mes tras la estimulación del GEP y muestra los siguientes resultados: el 60% de los pacientes experimentó mejorías clínicas en el uso de medicamentos a los 24 meses. El HIT mejoró con respecto a las cifras basales: $67,7 \pm 6,0$ antes frente a $55,2 \pm 11,4$ después de la remisión ($p = 0,0118$); y frente a $60,0 \pm 8,5$ a los 24 meses ($p = 0,1997$). En dicho periodo la medida de satisfacción del paciente fue positiva en los 10 pacientes. El estudio de Jurgens y cols. recoge datos de seguimiento de los 33 pacientes (datos completos de 31 pacientes) y muestra los siguientes resultados: el 50% de los brotes tratados alcanzó la resolución completa de dolor; el 45% de los pacientes fue respondedor agudo, el 35% fue respondedor frecuente, y el 61% fue respondedor terapéutico; el HIT se redujo en 4,8 unidades con respecto a las cifras basales en los 29 pacientes que completaron esta escala ($p = 0,0048$); el 69% de los pacientes manifestó que el tratamiento fue útil. Por último, 11 pacientes (33%) tuvieron brotes de CR en el lado opuesto a la inserción del neuroestimulador.

En relación con la seguridad del tratamiento, el ensayo Pathway CH-1 recoge que a 1 paciente (3%) hubo que retirarle el dispositivo en los primeros 30 días tras el implante, y a 5 pacientes (16%) hubo que retirárselo entre 30 días y 1 año después del implante. El estudio informa de un total de 128 efectos adversos en 32 pacientes (92 en los primeros 30 días y 36 entre 30 días y 1 año después del implante del dispositivo). Los efectos adversos más frecuentes fueron alteraciones sensoriales que aparecieron en el 81% de los pacientes dentro de los primeros 30 días tras el implante del dispositivo, resolviéndose en el 58%; y en el 16% de los pacientes entre 30 días y 1 año después del procedimiento, resolviéndose en el 60% de los pacientes. Por otra parte, el registro de 99 pacientes, informa que 29/32 pacientes del

Pathway CH-1 completaron un cuestionario de autoevaluación a los 18 meses después del implante; el 86% de los pacientes consideró que los efectos de la cirugía eran tolerables y un 90% indicó que tomaría la misma decisión de nuevo para tratar sus CR.

No se han encontrado estudios de costes del dispositivo o estudios de coste-efectividad que comparen distintas alternativas terapéuticas en la CRC. Se recomienda que el paciente reciba un consentimiento informado escrito que informe sobre las incertidumbres del tratamiento y los posibles riesgos que se puedan derivar del procedimiento y las revisiones periódicas.

Conclusiones

- La información recogida en los estudios que evalúan el tratamiento de los neuroestimuladores del GEP para la CRC proviene esencialmente de un único ensayo clínico de corta duración y con un número reducido de pacientes.
- En relación con la eficacia, encontramos resultados positivos tras la estimulación del GEP en relación con el alivio de dolor, el número de brotes, el uso de la medicación o la calidad de vida del paciente. A los 24 meses de la intervención, algunos pacientes presentan resultados favorables respecto a la situación basal, aunque los datos de seguimiento son escasos.
- En relación con la seguridad del neuroestimulador del GEP, encontramos un número significativo de efectos adversos en los primeros 30 días de la intervención, aunque la mayoría se puede resolver con éxito. No existen datos de seguridad del procedimiento a largo plazo.
- Los estudios incluidos en nuestra revisión presentan limitaciones y no son independientes. No hemos encontrado publicaciones que estudien la eficacia del neuroestimulador en comparación con otros tratamientos médicos o quirúrgicos.
- De acuerdo a los datos disponibles, la mayoría de los pacientes con CRC se muestra satisfecha con el tratamiento recibido. Es importante señalar que el neuroestimulador periférico del GEP puede constituir la única alternativa terapéutica en pacientes que no responden a otros tratamientos.
- Consideramos fundamental continuar con la investigación sobre la seguridad y eficacia de los neuroestimuladores del GEP en la CRC. En aquellos casos en que pueda estar indicada la intervención, el tratamiento debería realizarse bajo un protocolo de investigación, prestando especial atención al consentimiento informado escrito del paciente.

- Dada la escasa evidencia disponible recomendamos la inclusión condicional del neuroestimulador del GEP para casos especialmente seleccionados. Consideramos que la intervención debe llevarse a cabo dentro de un programa de investigación/monitorización que ayude a generar evidencia sobre seguridad y efectividad y a la revisión de la decisión sobre la posible inclusión del procedimiento en la Cartera Común de Servicios del SNS.

Summary

Introduction

Cluster headache (CH) is a primary headache, integrated into the group of trigeminal-autonomic headaches characterized by the appearance of attacks (grouped in series that are called clusters) of strictly unilateral and periorbital pain along with ipsilateral vegetative signs of the painful side, such as ptosis, miosis, sweating, tearing, rhinorrhoea or eyelid oedema. Pain attacks can last between 15-180 minutes and the attacks can recur between 2-8 times per day, with a predominantly nocturnal schedule. CH has two forms of presentation, an episodic form in which the clusters alternate with pain-free periods that usually last for months or years, and a chronic form (CCH) in which the crises occurring for a year or more without remission or remissions lasting less than 1 month.

Studies report an incidence of CH ranging from 2.5 to 9.8 cases / 100,000 person-years and a prevalence ranging from 53 to 381 cases / 100,000 persons. According to some studies, it appears to be more common in men than in women with a male-to-female ratio of 7: 1 to 3: 1.

Treatment for CH should be initiated by attempting to suppress the precipitating factors of the attack if any (alcohol consumption, vasodilator drugs...). Pharmacological treatment can be symptomatic treatment, directed at alleviating the symptoms of an individual attack for which the drug of choice is sumatriptan (selective agonist for brain serotonergic receptors), and also directed to prophylaxis. Prophylaxis may be short-term therapy, with drugs aimed to stop a cluster bout like steroids, and also long-term therapy, with drugs that consolidate remission and prevent an attack, such as verapamil. Another therapy option indicated for refractory CCH is the surgical trigeminal section through different pathways. Recently, alternatives to this surgery have appeared, including sphenopalatine ganglion (SPG) stimulation by a small device that is inserted trans-orally, using a minimally invasive gingival buccal incision. This neurostimulation system also consists of a remote controller that the patient activates on demand and in a controlled manner by himself when he needs it. The remote controller also allows the physician to facilitate adjustment of the parameters in the neurostimulator that the patient needs.

Objective

To assess the efficacy and safety of peripheral neurostimulators of the sphenopalatine ganglion in the treatment of refractory chronic cluster headache.

Methodology

A systematic review (SR) of the scientific literature has been carried out. The identification of studies was made through an exhaustive search of the scientific literature in the following databases: PubMed, The Cochrane Plus, CRD, NICE and WOS. We also searched other databases such as ICTRP, Clinicaltrials and EuroScan. Several search strategies were designed to identify studies using free and controlled terms. Searches were also carried out on the Internet, on the websites of scientific societies specialised in technology and in the Agencies for the Evaluation of Health Technologies, both nationally and internationally. We searched reference lists of retrieved studies and review articles for additional studies.

The selection of clinical studies was done until October 31, 2016, without restrictions by clinical sample size. We included Clinical trials, SR or meta-analysis, HTA reports, or clinical practice guidelines, published in English, Spanish or French, studying patients with refractory CCH and undergoing SPG stimulation by the use of neurostimulators. Cohort studies, case-controls studies, case series studies, narrative reviews, letters to the editor, opinion pieces, editorials, duplicated or outdated studies by later publications of the same institution were excluded.

Measures of treatment effect:

- Efficacy / effectiveness measures in terms of: proportion of patients with pain relief at 15 minutes after stimulation, proportion of patients pain freedom at 15 minutes after stimulation, proportion of patients with pain relief at 90 minutes after stimulation, reduction in the frequency of attacks, and quality of life measured with the Headache Impact Test (HIT) and the SF-36 scale.
- Safety measures: adverse events related with the treatment.

The identification, selection, review and extraction of data from the studies was carried out exhaustively and independently by two reviewers. Disagreements were resolved by consensus or in collaboration with another member of the research team. We summarized the evidence with data extracted from studies that included reference information, study and patient characteristics, intervention details, and outcome measures in relation to efficacy and safety of the procedure. Bias, quality and evidence synthesis were independently assessed by two reviewers according to the Canadian Agency for the Evaluation of Medications and Health Technologies (AMSTAR, Assessment of Multiple SysTemAtic Reviews) instrument to assess the quality of systematic reviews, and the Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in clinical trials.

Results

Six of the 35 references that initially met the inclusion and exclusion criteria were selected: 1 Health Technologies Assessment report from the Austrian Agency conducted with RS methodology, 1 NICE report, 1 clinical trial (Pathway CH-1), 2 articles with follow-up data of patients from the 24-month Pathway CH-1 trial and a post-marketing register that included, among others, the Pathway CH-1 trial patients so it was decided to include it in that study analysis. We extracted the data from the original studies, including those assessed in the HTA reports, for the elaboration of this review. The studies are not independent and they are financed by the manufacturer of the device. The Pathway CH-1 trial has a low risk of bias, however, its 24 months follow-up studies have a high risk of bias for long-term data and selective notification.

Both the NICE report and the Austrian report are based on data from the Pathway CH-1 study of 32 patients randomly treated with full stimulation (FS), sub-perception stimulation (SPS), or sham stimulation (SS) during each CH attack.

Regarding the efficacy of SPG neurostimulation, the Pathway CH-1 trial retrieves data from 28 of 33 patients that completed the experimental period and found the following results: Pain relief at 15 minutes after neurostimulation was achieved in 67%, 7% and 7% of FS treated attacks, SPS treated attacks and SS treated attacks respectively ($p < 0,001$). Pain reduction at 30, 60 and 90 minutes after neurostimulation was achieved in 56%, 61%, and 60% of CH attacks treated with FS compared to 8%, 12%, and 13% of CH attacks treated with SS, respectively ($p < 0,001$). Pain freedom by 15 minutes after neurostimulation was achieved in 34%, 2% and 2% of CH attacks treated with FS, SPS and SS respectively ($p < 0,001$). Acute rescue medications were used in 31%, 78% and 77% of CH attacks treated with FS, SPS and SS respectively ($p = 0,0001$). At the end of the experimental period, the mean CH attack frequency was reduced from 17,4 to 12,5 attacks/week ($p = 0,005$). 68% of patients responded to treatment: 25% was acute responder (achieved pain relief in $\geq 50\%$ of treated attacks), 36% was frequency responder (achieved a reduction of $\geq 50\%$ in the frequency of attacks) and 7% was both. With respect to quality of life, HIT improved in 6.8 ± 10.2 points ($p = 0,002$), and the SF-36 scale improved in 75% of patients: 21 % in physical function, 29% in mental function. 25% of the patients improved in both functions.

Two articles, with 33 patients, published the 24-month follow-up study of patients enrolled in the Pathway CH-1 trial. The clinical study by Barloese et al follows completely 10 patients that experienced at least 1 month of complete attack remission after SPG stimulation: 60% of patients experi-

enced clinical improvements in preventive CH medication use at 24 months. HIT also improved with respect to basal measure: 67.7 ± 6.0 before compared to 55.2 ± 11.4 after remission ($p=0,0118$), and 60.0 ± 8.5 at 24 months ($p=0,1997$). At 24 months improvements remained and patient satisfaction measure was positive in all 10 patients. The clinical study by Jurgens et al report follow-up data from 33 patients (complete data from 31 patients) and inform the following results: 50% of the treated attacks become pain free; 45% of the patients was acute responder, 35% was frequency responder, and 61% was both; HIT was reduced by 4,8 units compared to basal measure in 29 patients who completed this scale ($p=0,0048$); 69% of patients found the treatment useful. Finally, 11 patients (33%) had CCH attacks contralateral to the side of their inserted stimulator.

About the safety of the treatment, the Pathway CH-1 Clinical trial informs 1 patient (3%) had to be explanted within the first 30 days after implantation, and 5 patients (16%) had to be explanted between 30 days and 1 year after implantation. The study reports a total of 128 adverse events in 32 patients (92 in the first 30 days and 36 between 30 days to 1 year after device implantation). The most frequent adverse event was sensory disturbances that occurred in 81% of the patients within the first 30 days after implantation of the device, being resolved in 58%; and in 16% of patients between 30 days and 1 year after the procedure, being resolved in 60% of the patients. In addition, the registry that included 99 patients reports that 29/32 patients from the Pathway CH-1 completed a self-assessment questionnaire 18 months after the implant. 86% of patients considered that the effects of surgery were tolerable and 90% indicated that they would make the same decision again to treat their CH.

No cost of the device or cost-effectiveness studies have been found that compares different therapeutic alternatives in CCH. The patients should receive a written informed consent that informs them about the uncertainties of the treatment and the possible risks that may be related to the procedure and the periodic visits.

Conclusions

- The information collected in studies evaluating the treatment of SPG stimulation for CCH comes mainly from a single small, short-term clinical trial.
- Regarding efficacy, we found positive results following SPG stimulation in relation to pain relief, frequency of attacks, use of medication or quality of life of patients. At 24 months after the intervention,

some patients present favourable results from the basal situation, although the follow-up data are scarce.

- Regarding the safety of the SPG stimulation, we found a significant number of adverse events in the first 30 days after the intervention, although the majority can be resolved successfully. There are no long-term safety data for the procedure.
- Clinical studies included in our review have limitations and are not independent. We have not found publications that compare the effectiveness of the SPG stimulation to other medical or surgical treatment.
- According to available data, the majority of patients with CCH is satisfied with the treatment received. It is important to note that the peripheral SPG stimulation may be the only alternative treatment for non-responder patients to other treatments.
- We consider it fundamental to continue research on the safety and efficacy of the SPG stimulation in CCH. In cases where intervention may be indicated, treatment should be performed under a research protocol, paying special attention to obtain the patient's written informed consent.
- We recommend the conditional inclusion of the GEP neurostimulator for highly selected cases due to the limited evidence available. We think that this intervention should be carried out within a research/monitoring program that helps to generate evidence on the safety and effectiveness of the procedure and to review the decision on its possible inclusion in the NHS Common Services Portfolio.

I. Justificación

El presente informe surge de la necesidad de evidencia que ayude a la toma de decisiones clínicas respecto a la utilización de neuroestimuladores periféricos del ganglio esfenopalatino, y valorar su posible inclusión en la cartera común de servicios del Sistema Nacional de salud (SNS), para el tratamiento de la cefalea en racimos crónica refractaria al tratamiento. El informe ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III a petición de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia a través del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS.

Se pretende conocer la eficacia y seguridad de los neuroestimuladores periféricos del ganglio esfenopalatino para el tratamiento de las cefaleas en racimos crónicas refractarias al tratamiento.

II. Introducción

1. Definición del problema de salud

La cefalea en racimos (CR) o “neuralgia de Horton” es una cefalea primaria, integrada dentro del grupo de las cefaleas trigémino-autonómicas, que se caracteriza por la aparición de brotes (agrupados en periodos de tiempo que se denominan racimos) de dolor periorcular, estrictamente unilaterales, de gran intensidad, junto con signos vegetativos ipsilaterales del lado doloroso, tales como ptosis, miosis, sudoración, lagrimeo, rinorrea o edema palpebral. Los ataques de dolor pueden durar entre 15-180 minutos y recurrir entre 2-8 veces por día, con un horario predominantemente nocturno.

El diagnóstico de la CR es clínico y depende de la obtención detallada de la historia clínica del paciente. Se recomienda el empleo de técnicas de imagen (resonancia magnética craneal), para descartar causas secundarias, en los pacientes con CR, y de manera especial en todas las formas de CR crónicas (CRC) o si existe algún síntoma o signo atípico que acompañe al dolor de cabeza.

Los criterios diagnósticos de la CR según la International Headache Society (1) son los siguientes:

- A. Se necesitan, al menos, 5 crisis que cumplan los criterios B, C y D.
- B. Dolor intenso o muy intenso unilateral; orbitario; supraorbitario, temporal o ambos; que dura entre 15 y 180 minutos sin tratamiento
- C. La cefalea se acompaña de, al menos, uno de los siguientes signos:
 - a. Inyección conjuntival ipsilateral, lagrimeo o ambos
 - b. Congestión nasal ipsilateral, rinorrea o ambos
 - c. Edema palpebral ipsilateral
 - d. Sudoración en la frente y cara ipsilateral
 - e. Miosis y/o ptosis ipsilateral
 - f. Inquietud motora y desasosiego
- D. Frecuencia de las crisis entre 1 cada 2 días y 8 al día.
- E. La dolencia no se puede atribuir a otra enfermedad.

La CR tiene dos formas de presentación:

- La CR episódica (CRE) en la cual se alternan los racimos con periodos libres de dolor que habitualmente se prolongan durante meses o años

- La CRC es aquella con ausencia de fases de remisión de las crisis durante un año o más, o con remisiones que duran menos de un mes (1). Se estima que un 10-20% los pacientes con CR sufren esta forma de CRC, siendo una pequeña parte de ellos refractarios al tratamiento médico, lo que conlleva un difícil manejo terapéutico.

Entre un 3,8% y un 12,9 % de los pacientes con CRE puede evolucionar hacia una forma de CRC (2).

2. Epidemiología

La incidencia de la CR varía entre un 2,5 y 9,8 casos por cada 100.000 personas-año según los estudios (3;4). La prevalencia oscila, según los estudios, de 53 a 381 casos por cada 100.000 personas (4-9). Parece ser más frecuente en hombres que en mujeres (en los distintos estudios la razón varía entre 7:1 y 3:1) y en la mayoría de los casos, las mujeres presentan síntomas de forma atípica. La enfermedad puede manifestarse a cualquier edad, aunque generalmente ocurre entre los 20 y 40 años (10;11).

3. Factores de riesgo

Aunque no se suele encontrar ningún factor causal, el sueño es el desencadenante más poderoso del brote y es habitual que el dolor aparezca al poco de acostarse el paciente. Otros desencadenantes frecuentes de las crisis de CR suelen ser el alcohol, los fármacos vasodilatadores y la exposición a la altitud (12-14).

Por lo general la presentación de la CR es esporádica, aunque a veces es familiar y hereditaria con una transmisión que parece ser autosómica dominante con baja penetrancia en algunas familias, mientras que en otras es más probable una herencia poligénica, con una patogenia de carácter multifactorial. Se estima que un 7 al 20% de los familiares de los pacientes con CR sufre la enfermedad, y los familiares de primer grado tienen una probabilidad de padecerla unas 5 a 39 veces mayor que los controles (13).

4. Carga de la enfermedad

Según el estudio de Jensen et al, el 43,5 % de los pacientes con CR refiere haber consultado con algún especialista en relación con su problema, un 30 % había faltado al trabajo debido a la CR y un 78 % afirmó haber tenido limitaciones en sus actividades cotidianas (15). En cuanto a los costes de la enfermedad, un estudio informa que un solo paciente con CRC podría costar al sistema sanitario más de 21.000 € al año (16).

5. Tratamiento actual

El tratamiento se debe comenzar intentando suprimir los factores precipitantes del brote en el caso de que los hubiere (alcohol o fármacos vasodilatadores, entre otros). Una vez instaurado el proceso, el tratamiento de la CR tiene varios abordajes y se puede dividir en tratamiento sintomático agudo de las crisis individuales y tratamiento profiláctico.

a) Tratamiento farmacológico sintomático de la crisis.

- Generalmente los antiinflamatorios no esteroideos, los analgésicos comunes y los opiáceos no suelen tener ninguna efectividad en las crisis de CR. El tratamiento sintomático de elección es el sumatriptán (SMT), un agonista selectivo de los receptores serotoninérgicos intracraneales (triptan) que disminuye la concentración en la vena yugular del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, hace remitir con rapidez la vasodilatación y la inflamación neurogénica en vasos y duramadre y bloquea la neurotransmisión nociceptiva en el sistema trigeminal, al mismo tiempo que hace remitir el dolor y los signos autonómicos. Se administran 6 mg por vía subcutánea, obteniéndose una elevada biodisponibilidad, alcanzándose con rapidez niveles terapéuticos. No se aconseja el uso de SMT más de dos veces en 24 horas y está contraindicado en la hipertensión arterial no controlada, en la enfermedad coronaria y cuando el paciente tiene alguna vasculopatía (5;12;14). Igualmente, un ensayo clínico ha demostrado la utilidad del SMT en aerosol nasal a dosis de 20 mg aplicado sobre la ventana nasal del lado doloroso o del indoloro (17). El efecto sobre el dolor del SMT en aerosol suele ser más débil y de efecto más lento que la forma subcutánea.

Si se rechaza la vía subcutánea, se puede también optar por otras vías de administración mediante el empleo de otros triptanes como el zolmitriptan por vía oral (preferiblemente 10 mg) (12;14).

- Como alternativa al tratamiento anterior, puede emplearse oxígeno inhalado a alto flujo, administrado mediante mascarilla a velocidad de 7 a 8 litros por minuto, durante al menos 15 minutos, con el enfermo sentado (12;14).

b) Tratamiento profiláctico

Los tratamientos profilácticos son de 2 tipos, se introducen simultáneamente pero su duración es distinta.

- Profilaxis transitoria con fármacos encaminados a cortar el brote activo.

Se utiliza únicamente durante unos días a la espera de que el tratamiento preventivo de mantenimiento a largo plazo comience a actuar. Los esteroides constituyen el tratamiento profiláctico rápido de elección de la CRE. La prednisona a dosis de 1-1,5 mg/kg/día por la mañana durante 7 días, con ulterior disminución progresiva de la dosis a lo largo de 3 semanas hasta su interrupción ha mostrado sobradamente su eficacia. El problema es el riesgo de cronificación y de efectos adversos, por lo que puede ser recomendable su administración en asociación con otro tratamiento preventivo, siendo la pauta combinada la más habitual (14).

- Profilaxis de mantenimiento que consolide la remisión y evite una recaída precoz.

El verapamilo (VP) es el tratamiento de elección para su uso a largo plazo. Debe hacerse un escalado progresivo de dosis (80-160-240 mg), pudiendo incrementar la dosis hasta 720 mg/día (12;14).

En la CRC el carbonato de litio es una opción a considerar con dosis que varían de 400 a 1.200 mg al día (12;14). Otros fármacos que pueden ser útiles para esta profilaxis de mantenimiento son antiepilépticos como el ácido valproico, el topiramato y la gabapentina (12;14).

El tratamiento preventivo debe mantenerse durante todo el racimo y suprimirse gradualmente tras un mes sin brotes (12;14).

Alrededor de un 15% de los pacientes con CRC presentan mala respuesta a tratamientos en monoterapia. Estos pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento mixto, empleando diferentes combinaciones de fármacos.

c) Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico está indicado en las formas de CRC refractaria cuando fallan todos los tratamientos médicos, el dolor no ha cambiado de lado, no existe adicción a fármacos ni un uso inadecuado de esteroides, y el paciente no sufre trastornos psiquiátricos. El tratamiento quirúrgico clásico se ha dirigido a la sección del trigémino a través de diferentes vías, siendo alternativas a esta cirugía la estimulación del nervio occipital o la estimulación cerebral profunda utilizando como diana el hipotálamo posterior (12;14).

6. Descripción de la tecnología

Recientemente ha aparecido una nueva tecnología como posible alternativa quirúrgica para el tratamiento de pacientes con CRC refractaria al tratamiento. Se trata de la estimulación del ganglio esfenopalatino (GEP) me-

diente el sistema de neuroestimulación Pulsante™ SPG Microstimulator (también conocido como ATI neurostimulation System), siendo el fabricante la empresa Autonomic Technologies, Inc. Este sistema está aprobado en Europa para la CRC y cuenta desde el año 2012 con la marca CE (CE-0086) de conformidad para aliviar el dolor agudo de la cefalea en racimos (18).

El sistema de neuroestimulación consta de un neuroestimulador multicanal insertable miniaturizado disponible en cuatro tamaños (corto medio, largo y extra largo) con una derivación integral que tiene seis electrodos de estimulación y una placa de montaje. Además, consta de un controlador remoto, o dispositivo de mano recargable, que obtiene información sobre el uso y funcionamiento del equipo (por ejemplo, duración y frecuencia de uso, ajustes del estímulo, información de la batería y mediciones de la impedancia eléctrica) (Figura 1). Con el controlador remoto, el paciente puede activar y controlar el neuroestimulador. Igualmente, el médico puede utilizar el controlador remoto para facilitar el ajuste de los parámetros en el neuroestimulador. El sistema incluye también un software de programación ATI™ que carga los datos a una base de datos segura para la monitorización del rendimiento y la fiabilidad del equipo, y permite al especialista comprobar y programar los parámetros de estímulo y ajustar la potencia en el controlador remoto (18;19).

El neuroestimulador se inserta vía transoral utilizando una incisión buco gingival mínimamente invasiva con ayuda de herramientas quirúrgicas adaptadas y de imágenes intraoperatorias (por ejemplo, fluoroscopia). El cuerpo del neuroestimulador debe estar plano contra el hueso maxilar posterior, en posición media respecto al cigoma. La derivación del neuroestimulador debe colocarse dentro de la fosa pterigopalatina, y la punta de la derivación debe colocarse cerca o tocar el hueso palatino. Esta posición y trayectoria deben garantizar que al menos un electrodo se encuentre cerca del GEP. La placa de montaje debe colocarse en posición subperióstica sobre el hueso denso y grueso de la apófisis cigomática anterior del maxilar (figura 2). Una vez insertado, el dispositivo está disponible para estimular eléctricamente la estructura nerviosa periférica del GEP. La estimulación se realiza a demanda del paciente, y de forma controlada por él mismo, activando el controlador remoto y poniéndoselo en la mejilla, encima del neuroestimulador implantado. Cuando el paciente ya no desea la estimulación, aleja simplemente el controlador remoto de la mejilla desactivándose así el tratamiento de estimulación. (19).

El implante el neuroestimulador está contraindicado en pacientes que tengan deformidades de los huesos faciales, anatomía quirúrgica inadecuada o en los que se haya realizado una intervención quirúrgica facial en el mismo lado que la intervención prevista, ya que impediría la colocación adecuada del dispositivo (18).

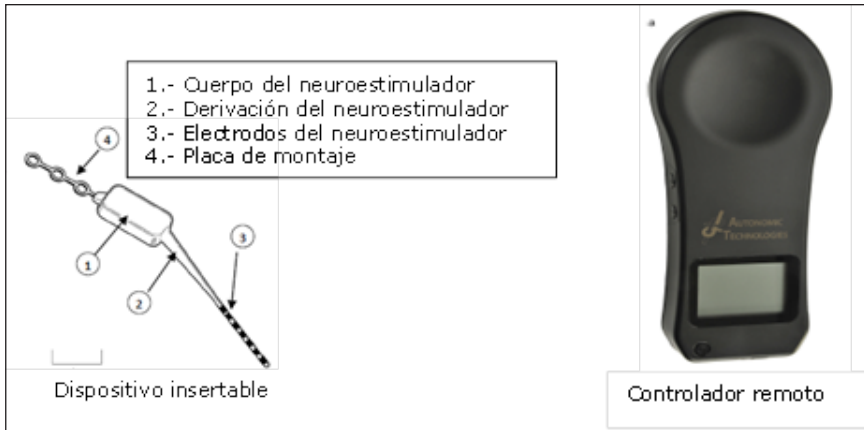


Figura 1. Sistema de Neuroestimulador ATI™

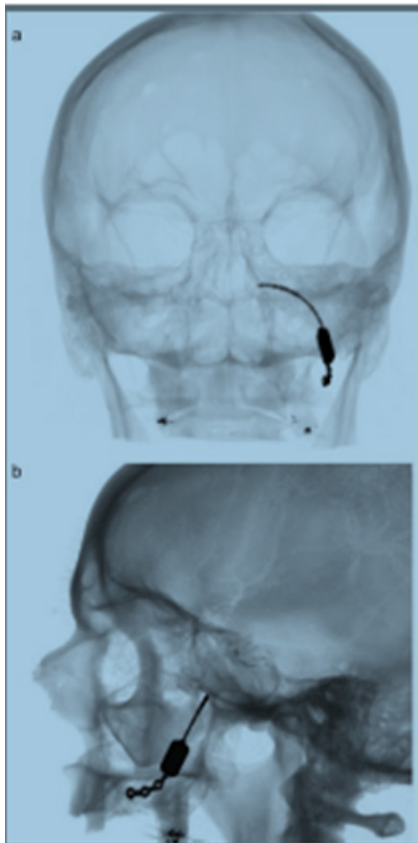


Figura 2.- Radiografía reconstruida digitalmente de un modelo insertado del neuroestimulador (a) anterior-posterior, y (b) lateral.
 Fuente: Assaf et al, 2016

III. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la eficacia y seguridad de los neuroestimuladores periféricos del ganglio esfenopalatino para el tratamiento de la cefalea en racimos crónica refractaria al tratamiento.

Alcance: Se valorará la eficacia y seguridad de los neuroestimuladores periféricos del ganglio esfenopalatino para el tratamiento de la cefalea crónica en racimos refractaria al tratamiento. Igualmente, se valorarán posibles aspectos de implementación desde el punto de vista económico, social, ético o legal.

IV. Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática (RS) de la literatura científica.

1. Búsqueda de información

La identificación de estudios se realizó mediante una búsqueda en las siguientes bases de datos:

- PubMed
- The Cochrane Plus (Central, DARE, NHSEED, HTA, CMR, Cochrane library),
- Bases de datos del CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) de la Universidad de York (DARE, NHSEED, HTA)
- NICE
- Web of Science
- ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform)
- Clinical Trials.gov
- EuroScan

Se diseñaron diversas estrategias de búsqueda (Anexo I) para la identificación de estudios utilizando terminología libre y controlada, adaptando cada término al tesoro propio de cada base de datos con el fin de obtener una mayor sensibilidad y especificidad en el resultado. Se realizaron igualmente, búsquedas en Internet y en los sitios Web de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de ámbito nacional e internacional, para localizar informes de evaluación de tecnologías sanitarias si los hubiera. Se llevó a cabo también una revisión manual de las referencias bibliográficas de los documentos encontrados, con el fin de localizar estudios no identificados con la búsqueda electrónica.

La estrategia de búsqueda se realizó hasta el 31 de octubre de 2016 y no se establecieron restricciones por tamaño de estudio ni idiomas. Se utilizó el gestor bibliográfico Reference Manager v.12.

2. Selección de estudios

2.1. Criterios de inclusión y exclusión

La recuperación de los estudios se realizó según los siguientes *criterios de inclusión*:

- **Tipo de estudio**
 - ✓ Ensayos clínicos aleatorizados.
 - ✓ RS y/o metaanálisis.
 - ✓ Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.
 - ✓ Guías de práctica clínica.
 - **Participantes**
 - ✓ Pacientes con CRC refractaria al tratamiento.
 - **Tipo de intervención**
 - ✓ Neuroestimuladores periféricos del GEP para el tratamiento de pacientes con CRC refractaria al tratamiento.
 - **Medidas de resultado**
 - ✓ Medidas de eficacia/efectividad en términos de:
 - % de pacientes con reducción del dolor a los 15 y a los 90 minutos tras la estimulación.
 - % de pacientes con desaparición completa del dolor a los 15 minutos tras la estimulación.
 - Reducción de la frecuencia de aparición de los brotes.
 - Calidad de vida medida con el Headache Impact Test (HIT) (la puntuación de la escala puede variar de 36 a 78 con puntuaciones más bajas indicándonos una mejor calidad de vida).
 - Calidad de vida medida con el SF-36 (la puntuación puede variar de 0 a 100 con puntuaciones más altas indicando mejores resultados).
 - ✓ Otros resultados de eficacia/efectividad.
 - ✓ Seguridad: Efectos adversos asociados al tratamiento.
 - **Idioma**
 - Estudios en español, francés e inglés.
 - **Periodo temporal**
 - Estudios publicados hasta el 31 de octubre de 2016.
 - Se han recogido aspectos de implementación de la tecnología (económicos, éticos, legales, sociales).
- Los *criterios de exclusión* considerados fueron los siguientes:
- ✓ Estudios de cohortes, casos y controles o series de casos.
 - ✓ Revisiones narrativas, cartas al director, artículos de opinión y editoriales.
 - ✓ Estudios duplicados o desfasados por estudios posteriores de la misma institución.

2.2. Identificación, selección y revisión de estudios

La identificación, selección y revisión de los estudios se llevaron a cabo por dos revisores miembros del equipo investigador de forma independiente. Se realizó una primera selección de estudios mediante la lectura

de título y abstract, y aquellos que en principio cumplían los criterios de inclusión fueron revisados con la lectura del texto completo. Los desacuerdos o dudas se resolvieron por consenso o en colaboración con otro miembro del equipo investigador. Se elaboraron tablas detallando los estudios incluidos y excluidos en la revisión, justificando en este último caso la causa de la exclusión.

3. Evaluación de los sesgos, calidad y síntesis de la evidencia

Se empleó el instrumento AMSTAR (Assessment of Multiple Systematic Reviews) de la Agencia Canadiense para la Evaluación de Medicamentos y de Tecnologías en Salud para evaluar la calidad de las revisiones sistemáticas, y la herramienta de valoración del riesgo de sesgos de la Colaboración Cochrane para ensayos clínicos (Anexo II).

4. Extracción de datos

Los datos de los estudios seleccionados fueron extraídos por dos revisores de forma independiente. La recogida de datos incluía información sobre datos bibliográficos, características del estudio y de los pacientes, características de la intervención, y medidas de resultado en relación con la eficacia. Igualmente se recogió información sobre seguridad del procedimiento (Anexo III).

5. Revisión interna

Una vez finalizado el informe, para verificar si el documento cumple los requerimientos mínimos de calidad, se ha realizado una valoración de su calidad interna. Para ello se ha utilizado la lista de verificación desarrollada en el marco colaborativo de la Red Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETES) (20).

6. Revisión externa

Se ha llevado a cabo una revisión externa del documento de manera independiente por 1 clínico del SNS especialista en neurología.

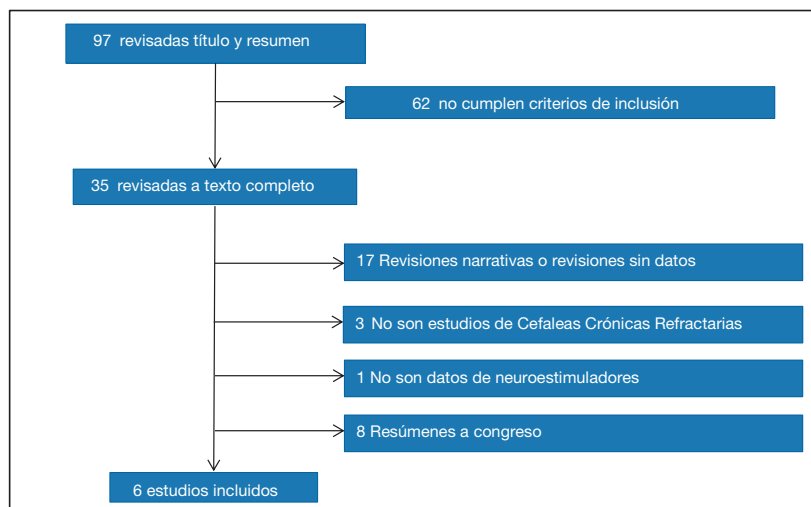
V. Resultados

1. Información y datos generales

1.1. Selección de estudios

En una primera fase, se identificaron un total de 100 referencias de las cuales 3 estaban duplicadas. Tras la lectura del título y del resumen de las 97 referencias restantes, 62 estudios fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión. Tras la lectura completa de los 35 trabajos que inicialmente cumplían los criterios de inclusión/exclusión, fueron seleccionados 6 estudios: 1 informe de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) de la agencia Austríaca realizado con metodología de RS (21), un informe NICE (22), 1 ensayo clínico (ensayo Pathway CH-1) registrado en clinicaltrials.org (NCT 01255813) (23), 2 artículos (24;25) que recogen los datos de 1 estudio de seguimiento a largo plazo (24 meses) de los pacientes del ensayo Pathway CH-1 registrado en clinicaltrials.org (NCT 01616511) y un registro postcomercialización (19) registrado en clinicaltrials.org (NCT 01677026) que incluía, entre otros, a los pacientes del ensayo Pathway CH-1 por lo que se decidió incluirle en esta revisión. Finalmente 29 publicaciones fueron excluidas (26-54) (Figura 3). Los estudios excluidos y la causa de exclusión aparecen en el Anexo IV.

Figura 3. Diagrama de flujo de publicaciones incluidas en el análisis



Para la elaboración de esta revisión se han extraído los datos de los estudios originales, todos ellos financiados por Autonomic Technologies, Inc (ATI), empresa fabricante del neuroestimulador. Las tablas de evidencia de los estudios incluidos aparecen en el anexo III.

2. Resultados clínicos

2.1. Resultados de eficacia

Tanto el informe NICE (22) como el informe de ETS de la Agencia Austríaca (21) se basan en los datos que reporta el estudio aleatorizado controlado Pathway CH-1(23) realizado con 32 pacientes que recibieron de forma aleatorizada estimulación completa del GEP, estimulación sub-umbral, o estimulación simulada durante cada brote de CR. La estimulación del GEP se realizó mediante el dispositivo ATI neurostimulation System también denominado ATI Neuroestimulador y Pulsante™ SPG Microstimulator (18).

- ✓ El ensayo Pathway CH-1 (23) considera CR refractaria a aquellas con un mínimo de 4 ataques de dolor de cabeza graves por semana que afectan la calidad de vida y no han respondido a por lo menos tres ensayos consecutivos de tratamientos preventivos a dosis máxima tolerable. El estudio consta de las siguientes fases:
 1. Periodo base que permite conocer la frecuencia de brotes al inicio: 4 semanas de duración antes del implante del neuroestimulador.
 2. Periodo de estabilización post-implante (recuperación del implante): mínimo 3 semanas.
 3. Periodo de valoración de la terapia para el ajuste de electrodos y parámetros de estimulación: hasta 6 semanas.
 4. Periodo experimental donde se produce la aleatorización a estimulación completa, sub-umbral o simulada: mínimo 3 semanas/ o hasta 30 brotes tratados/ o máximo 8 semanas.
 5. Periodo abierto en el que todos los pacientes se tratan con estimulación completa: 1 año.

Un total de 28 pacientes terminaron el periodo experimental. El ensayo encuentra los siguientes resultados (Tabla 1):

- Reducción del dolor 15 minutos después de la neuroestimulación en 67% (127/190) de los brotes tratados con estimulación completa

frente al 7% (14/184) de los brotes tratados con estimulación sub-umbral y el 7% (15/192) de los brotes tratados con estimulación simulada ($p < 0,0001$).

- La resolución completa del dolor a los 15 minutos después de la neuroestimulación se informó en el 34% (65/190) de los brotes tratados con estimulación completa, frente al 2% (3/184) de los brotes tratados con estimulación sub-umbral y al 2% (3/192) de los brotes tratados con estimulación simulada ($p < 0,0001$).
- Se observó una disminución del dolor a los 30, 60 y 90 minutos después de la neuroestimulación en el 56%, 61%, y 60% respectivamente de los brotes de CR tratados con estimulación completa frente al 8%, 12%, y 13% de los brotes tratados con estimulación simulada ($p < 0,0001$).
- El uso de medicación durante la fase aguda se produjo en el 31% de los brotes tratados con estimulación completa frente al 78% de los tratados con estimulación sub-umbral y el 77% con estimulación simulada ($p = 0,0001$).
- La frecuencia media de brotes disminuyó de 17,4 brotes por semana a 12,5 brotes por semana para los 28 pacientes que completaron el período experimental ($p = 0,005$).
- Un total de 19/28 pacientes (68%) respondieron al tratamiento de neuroestimulación: 7 pacientes (25%) consiguieron alivio del dolor en $\geq 50\%$ de los brotes tratados (respondedor agudo), 10 pacientes (36%) consiguieron una reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de los brotes (respondedor frecuente), y 2 pacientes (7%) consiguieron ambas cosas (respondedor terapéutico).
- El Headache Impact Test (HIT) mejoró en $6,8 \pm 10,2$ puntos (pasando de 66 a 59) entre el periodo base y el experimental ($p = 0,002$).
- La calidad de vida evaluada con la SF-36 mejoró en 21/28 pacientes (75%); la función física mejoró en 6 pacientes (21%) y la función mental del SF-36v2 mejoró en 8 pacientes (29%). Un total de 7 pacientes (25%) mejoraron en ambas funciones.

Dos artículos, con 33 pacientes, publican el estudio de seguimiento a 24 meses de los pacientes incluidos en el ensayo Pathway CH-1 (24;25).

- ✓ El estudio de Barloese (24) sigue a 10 pacientes que consiguieron la remisión de los brotes al menos durante 1 mes tras la estimulación del GEP y muestra los siguientes resultados (Tabla 1):
 - 10/33 pacientes (30%) experimentaron uno o más periodos de remisión de al menos un mes. El primer período de remisión co-

menzó 134±86 días después del inicio de la estimulación (rango: 21-272 días). La media del período de remisión más largo fue de 149±97 días (rango: 62-322).

- 6 de los 10 pacientes con remisión (60%) consiguieron disminuir el uso de medicamentos preventivos a los 24 meses.
 - El HIT después de la remisión en los 10 pacientes mejoró con respecto a las cifras basales: 67,7±6,0 antes frente a 55,2±11,4 después de la remisión ($p= 0,0118$); y frente a 60,0±8,5 a los 24 meses ($p= 0,1997$).
 - A los 24 meses después de la inserción, la mejoría se mantuvo y las medidas de satisfacción del paciente fueron positivas en el 100% de los pacientes con remisión (10/10).
- ✓ El estudio de Jurgens (25) recoge datos de seguimiento de los 33 pacientes a 24 meses (tiene datos completos de 31 pacientes) y muestra los siguientes resultados (Tabla 1):
- El 50% de los brotes tratados alcanzaron la resolución completa de dolor.
 - Un total de 21/33 pacientes (64%) mantuvo su respuesta terapéutica a los 24 meses.
 - La frecuencia media de brotes, en los 33 pacientes, no varió en el periodo base (17±3) frente al periodo de seguimiento (17±15).
 - A los 24 meses, 15/33 pacientes (45%) tuvieron una respuesta aguda a la estimulación (respondedor agudo). 11/31 pacientes (35%) consiguieron una respuesta frecuente. En total, 20/33 pacientes (61%) fueron respondedores terapéuticos.
 - A los 24 meses, el HIT se redujo en 4,8 unidades con respecto a las cifras basales en los 29 pacientes que completaron esta escala ($p= 0,0048$).
 - 18/26 pacientes (69%) manifestaron que el tratamiento fue útil.
 - Durante los 24 meses, 11/33 pacientes (33%) informaron de brotes de CR en el lado opuesto a la inserción del neuroestimulador.

2.2. Resultados de seguridad

- ✓ El ensayo Pathway CH-1(23) informa que se produjeron 128 efectos adversos en 32 pacientes (92 en los primeros 30 días y 36 entre 30 días y 1 año después del implante del dispositivo). El ensayo encuentra los siguientes resultados de seguridad (Tabla 2):
- En 1 paciente se produjo la retirada del dispositivo en los primeros 30 días tras la intervención. La revisión de la derivación del

neuroestimulador o retirada del dispositivo fue necesaria en 5/32 pacientes (16%), entre 30 días y 1 año después de haberse llevado a cabo el procedimiento.

- Se notificaron alteraciones sensoriales (incluyendo pérdida localizada de sensibilidad, hipoestesia, parestesia, disestesia y alodinia) en 26/32 pacientes (81%) dentro de los 30 días posteriores a la implantación del dispositivo, resolviéndose los síntomas en 15/26 de estos pacientes (58%). Se notificaron alteraciones sensoriales en 5/32 pacientes (16%) entre 30 días y 1 año después del procedimiento, resolviéndose los síntomas en 3/5 de estos pacientes (60%).
- En los primeros 30 días de la implantación del dispositivo 12/32 pacientes (38%) refirieron dolor (facial, en la mejilla, en las encías, en la articulación temporomandibular, periorbital, en la nariz o en la zona de la incisión). La gravedad del dolor no se describió y los síntomas se resolvieron en todos los pacientes. 6/32 pacientes (19%) refirieron dolor entre 30 días y 1 año después del procedimiento, resolviéndose estos síntomas en 3/6 de estos pacientes (50%).
- 3/32 pacientes (9%) presentaron cefaleas que no eran CR en los primeros 30 días posteriores a la implantación del dispositivo, resolviéndose los síntomas en todos los pacientes. Igualmente, 3/32 pacientes (9%) presentaron dolores de cabeza, que no eran CR entre 30 días y 1 año después del procedimiento, resolviéndose los síntomas en 1 de esos 3 pacientes (33%).
- 7/32 pacientes (22%) presentaron inflamación específica en los primeros 30 días tras la implantación del dispositivo, resolviéndose en 6/7 pacientes (86%).
- 5/32 pacientes (16%) presentaron trismo en los primeros 30 días tras la implantación del dispositivo, resolviéndose en 4/5 pacientes (80%).
- 3/32 pacientes (9%) presentaron sequedad de ojos en los primeros 30 días tras la implantación del dispositivo, resolviéndose en 1 de esos 3 pacientes (33%). 1/32 pacientes (3%) presentó sequedad de ojos entre 30 días y 1 año después del procedimiento, sin resolución.
- 2/32 pacientes (6%) presentaron parestesia leve de los músculos alrededor del pliegue nasolabial en los primeros 30 días tras la implantación del dispositivo, resolviéndose en 1 de esos 2 pacientes (50%).
- 2/32 pacientes (6%) presentaron infección en los primeros 30 días tras la implantación del dispositivo, resolviéndose tras tratamiento con antibióticos.

- Además se recogieron otros efectos adversos, entre ellos, hematoma, reducción de síntomas autonómicos durante los brotes (bloqueo nasal, lagrimeo) y asimetría facial, en los primeros 30 días tras la implantación del dispositivo, resolviéndose los síntomas en la mayoría de los pacientes. Por otra parte, entre 30 días y 1 año después del procedimiento, se recogieron otros efectos adversos, entre ellos, conjuntivitis o comezón, resolviéndose los síntomas en la mayoría de los pacientes (Tabla 2).
- ✓ El registro de 99 pacientes (19) incluye, además de los 32 pacientes del ensayo clínico Pathway CH-1(23) , 11 pacientes con acceso abierto al ensayo Pathway CH-1, y los pacientes contenidos en el registro Pathway R-1 (total n=99). Esta publicación recoge principalmente datos de los efectos adversos durante el periodo perioperativo (30 días tras la intervención) en los pacientes del registro (Tabla 3). Además, el estudio informa de la realización de distintos procedimientos de seguimiento: colocación de un segundo neuroestimulador en el lado opuesto de la cara (n=2), ajuste de la localización de la derivación del neuroestimulador dentro de la fosa pterigopalatina para intentar dirigir mejor el GEP (n=13), y retirada del neuroestimulador debido a diferentes causas (n=6).
- Las principales secuelas quirúrgicas fueron alteraciones sensoriales: 66/99 pacientes (67%) manifestaron un total de 95 alteraciones sensoriales diferentes, 44 de ellas (46%) resueltas en una media de 104 días (rango: 12-313). Seguidas de dolor/hinchazón: 47/99 pacientes (47%) manifestaron un total de 79 eventos de dolor/hinchazón, 63 de ellos (80%) resueltos en una media de 68 días (rango: 0-312). El 92% de los eventos fueron calificados por el paciente como leve o moderado en su impacto en las actividades diarias.
- Por último, 29 de los 32 pacientes incluidos en el registro que pertenecían al ensayo Pathway CH-1 completaron un cuestionario de autoevaluación a los 18 meses después del implante; el 86% de estos consideró que los efectos de la cirugía eran tolerables y un 90% indicó que tomaría la misma decisión de nuevo para tratar sus cefaleas en racimos.

2.3. Resultados de la evaluación de sesgos y calidad de los estudios

En la valoración de sesgos de la Colaboración Cochrane, el ensayo Pathway CH-1 (23) presenta un bajo riesgo de sesgos en algunos aspectos:

- Existe un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia de aleatorización.
- Los participantes e investigadores que reclutaron a los participantes no podían prever la asignación.
- Hay cegamiento de participantes y personal.
- No hay cegamiento de la evaluación de resultados, pero dadas las medidas de resultado recogidas no es probable que estén influenciadas por la falta de cegamiento.
- 28/32 pacientes completan el estudio a corto plazo.

No obstante, los estudios que informan del seguimiento a largo plazo de los pacientes del ensayo sí presentan un alto riesgo de sesgo para los datos a largo plazo y una notificación selectiva ya que se presentan datos solamente de un grupo seleccionado de pacientes (Anexo II).

En cuanto al informe de ETS de la agencia Austríaca (21) realizado con metodología de RS, consideramos que es de buena calidad al obtener una puntuación de 8 sobre 10 en el instrumento AMSTAR (Anexo II).

3. Consideraciones de implementación

En relación con aspectos económicos del neuroestimulador del GEP, no hemos encontrado estudios de costes del dispositivo o estudios de coste-efectividad que comparen distintas alternativas terapéuticas en la CRC. Tampoco hemos encontrado información del precio del neuroestimulador. En las estimaciones del coste del tratamiento, habría que tener en cuenta, además del coste del dispositivo, los costes de las revisiones anuales que deberían realizarse. Los costes directos del procedimiento deben incluir el coste de personal (anestesista, cirujano, enfermera y auxiliares), el coste del uso de las instalaciones, el de material y el de fármacos.

Las consecuencias económicas y sociales de la CR son muy altas, aunque el número de pacientes afectados puede ser reducido. El impacto socio-económico de la enfermedad es importante no solo por los costes directos, sino también por los costes indirectos relacionados por la pérdida de horas de trabajo. Los costes son aún mayores en aquellos casos que sufren CRC. En este sentido, algunos autores recomiendan la creación de centros especializados en el tratamiento de estos pacientes, para de esta forma poder disminuir los costes asociados a enfermedad (16).

En relación con los aspectos organizativos del tratamiento con estimuladores del GEP, es preciso tener en cuenta que aunque el procedimiento es mínimamente invasivo, se debe realizar con anestesia general en quirófano, en un centro hospitalario. El procedimiento normalmente requiere un ingreso del paciente de al menos 24 horas. Es importante que la intervención la realicen cirujanos maxilofaciales entrenados. La compañía que suministra el dispositivo exige una certificación de aptitud del cirujano que implanta el dispositivo y en caso de no realizar ningún procedimiento en un período de 6 meses considera que deben ser re-acreditados. Según la compañía que suministra el dispositivo, los centros que ofrecen actualmente el sistema de neuroestimulación ATI a pacientes con cefalea en racimos en España son los servicios de Cirugía Oral y Maxilofacial y de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Valencia (18).

Los profesionales que intervienen en el tratamiento deben además tener formación acreditada en protección radiológica con fines de radiodiagnóstico.

En aquellos casos en que se decida que el tratamiento indicado para el tratamiento de la CRC refractaria es el neuroestimulador del GEP, la información al paciente es fundamental. Los pacientes deben ser bien informados sobre la incertidumbre del tratamiento y saber que éste podría no controlar sus síntomas. Los pacientes deben recibir un consentimiento informado escrito y conocer los posibles riesgos que se pueden derivar tanto del procedimiento como de las revisiones periódicas necesarias (22).

VI. Discusión

El presente estudio evalúa los neuroestimuladores periféricos del GEP como nueva alternativa terapéutica para la CRC refractaria al tratamiento. Aunque el número de personas afectadas por el proceso es reducido, la tecnología resulta de gran interés dada la intensa búsqueda de alivio que el proceso supone para el paciente (12).

Hemos encontrado algunos estudios que analizan la efectividad y seguridad de los neuroestimuladores periféricos del GEP en la CRC. Sin embargo, observamos que la información recogida en estos estudios proviene esencialmente de pacientes incluidos en un único ensayo clínico. Dicho ensayo de 1 año de duración, incluye 32 pacientes diagnosticados con CRC refractaria al tratamiento. Sin embargo, observamos que el estudio experimental con aleatorización y uso de un comparador, es solo de 3 a 8 semanas y lo completan 28 pacientes (23). Datos de seguimiento a 24 meses, recogidos en otras publicaciones, informan solo sobre algunos indicadores de eficacia (24;25). Hemos encontrado un registro postcomercialización con 99 casos, que incluye los 32 del ensayo clínico (19) y por ello decidimos su inclusión en esta RS. El registro recoge esencialmente los efectos adversos en los primeros 30 días tras la intervención. Por tanto observamos que la información sobre eficacia y seguridad del neuroestimulador del GEP en la CRC es bastante limitada.

Al valorar la factibilidad del neuroestimulador del GEP vemos que aunque constituye una alternativa terapéutica quirúrgica, el tratamiento es mínimamente invasivo, fácil de usar por el paciente y parece un procedimiento factible (18). Sin embargo, los datos del ensayo clínico muestran que en 6 pacientes fue necesaria la revisión de la derivación del neuroestimulador y la retirada del dispositivo durante el primer año tras la implantación (23). El registro postintervención informa de la necesidad de revisión de la derivación en el 13% de los pacientes por colocación inapropiada, y recoge la retirada del dispositivo en el 6% de los casos en los primeros días de la intervención (19). Las causas descritas para la retirada del dispositivo incluyen dolor por afectación del nervio maxilar, desplazamiento, colocación inadecuada del electrodo, o infección de la incisión quirúrgica (22). Todo ello invita a la cautela y a la necesidad de supervisión e investigación del procedimiento (22).

En relación con la eficacia del dispositivo observamos que, de acuerdo a los indicadores utilizados, el ensayo clínico encuentra resultados estadísticamente significativos tras la estimulación del GEP en relación con el alivio o ausencia de dolor, la disminución del número de brotes semanales,

o el uso de la medicación, comparando la estimulación completa con la sub-umbral o la simulada. También encuentra resultados significativos a favor de la intervención, en la escala HIT-6 y la SF-36. No obstante, aunque los resultados resultan prometedores, es preciso interpretarlos con cautela. Los datos proceden de un único ensayo clínico, de corta duración, con un número reducido de pacientes y con algunas pérdidas (23). Por otra parte, en la historia natural de la CRC puede haber periodos de remisión espontánea, lo que debería ser tenido en cuenta (24). Los resultados de seguimiento a 24 meses muestran que algunos pacientes presentan resultados favorables en este periodo respecto a la situación basal. Sin embargo, el número de casos es limitado y los datos de seguimiento son escasos (24;25). Por otra parte, se han encontrado casos de CR contralateral durante el seguimiento de los pacientes sin causa aparente, por lo que se considera necesario continuar la investigación sobre los efectos del neuroestimulador del GEP (25).

En relación con la seguridad, encontramos que los estudios recogen un número importante de efectos adversos en los primeros 30 días de la implantación del neuroestimulador del GEP. De hecho, el ensayo clínico encuentra que hasta un 81% de los pacientes sufre alteraciones sensoriales, y un alto porcentaje de pacientes refiere dolor o hinchazón en dicho periodo de tiempo. No obstante, la mayoría de los episodios se pudieron resolver con éxito (23). El número de complicaciones disminuye a partir de los 30 días de la intervención, aunque aún un número importante de pacientes presenta efectos adversos en este periodo. Las complicaciones más frecuentes son, al igual que en los primeros 30 días, las alteraciones sensoriales y el dolor. El registro postintervención (19) recoge que más de la mitad de los pacientes sufre algún efecto adverso, aunque la mayor parte de ellos fueron considerados por los pacientes como leves o moderados en cuanto a impacto en las actividades diarias. Algunos autores consideran que aunque el número de efectos adversos es alto, las complicaciones de la intervención podrían ser comparables a las de otros procedimientos de la cavidad oral como extracciones dentales, cirugía de senos o implantes dentales (19). En cuanto a la seguridad del procedimiento a largo plazo, los estudios que recogen datos de seguimiento a 24 meses no incluyen información sobre efectos adversos en dicho periodo de tiempo. Únicamente Jurgens y cols. hacen referencia a que los efectos adversos encontrados fueron leves o moderados y se resolvieron en el plazo de 2-3 meses (25).

A la hora de valorar los resultados de eficacia y seguridad de los neuroestimuladores del GEP es preciso tener en cuenta las limitaciones de los estudios. El informe NICE (22) considera que el ensayo clínico debería describir en detalle los criterios de selección de los pacientes y la selección debería ser realizada por un equipo especialista en tratamiento del dolor. Además, el informe recoge que se debería informar en detalle de la intensidad y

duración de la estimulación, del uso de medicación, la calidad de vida, y los efectos sobre los síntomas (22). Por otra parte, observamos que los estudios incluidos en nuestra revisión no son independientes, y además no hemos encontrado publicaciones que estudien la eficacia del neuroestimulador en relación con otros tratamientos médicos o quirúrgicos, lo que ayudaría a conocer mejor la eficacia del procedimiento. Aunque algunos autores hablan de resultados del neuroestimulador del GEP a largo plazo (24), el periodo de seguimiento máximo recogido en la literatura es de 24 meses, por lo que consideramos que no se dispone de suficiente información sobre resultados del procedimiento a largo plazo.

Los informes de ETS que evalúan la eficacia y seguridad de los neuroestimuladores del GEP (21;22), resaltan la frecuencia de efectos adversos e incluso la necesidad en ocasiones de retirar el dispositivo. Por ello, concluyen que el procedimiento no debería prestarse en las condiciones clínicas habituales, sino dentro de un programa de investigación (22). El informe austriaco recomienda, con la evidencia disponible, la no inclusión del procedimiento en el catálogo de prestaciones sanitarias del sistema sanitario del país (21). En nuestra opinión, los datos de seguimiento de los pacientes a 24 meses analizados en nuestro estudio, y no recogidos en dichos informes, no aportan suficiente información para poder contradecir las conclusiones.

En relación con la satisfacción del paciente, observamos que la mayoría de los pacientes encuestados se mostraron satisfechos con la intervención recibida (24) y encontraron el tratamiento útil (25). El 90% de los pacientes del ensayo clínico afirmó en un cuestionario de autoevaluación realizado a los 18 meses de la intervención, que volvería a tomar la misma decisión terapéutica para tratar su CRC (19). En este sentido, creemos importante señalar que el neuroestimulador periférico del GEP puede constituir la única alternativa terapéutica a una necesidad no cubierta, ya que determinados pacientes no responden a los tratamientos habituales (55). No obstante, la implicación del paciente y el consentimiento informado escrito se considera un requisito fundamental ante la elección del tratamiento (22).

VII. Conclusiones

- La información recogida en los estudios que evalúan el tratamiento de los neuroestimuladores del GEP para la CRC proviene esencialmente de un único ensayo clínico de corta duración y con un número reducido de pacientes.
- En relación con la eficacia, encontramos resultados positivos tras la estimulación del GEP en relación con el alivio de dolor, el número de brotes, el uso de la medicación o la calidad de vida del paciente. A los 24 meses de la intervención, algunos pacientes presentan resultados favorables respecto a la situación basal, aunque los datos de seguimiento son escasos.
- En relación con la seguridad del neuroestimulador del GEP, encontramos un número significativo de efectos adversos en los primeros 30 días de la intervención, aunque la mayoría se puede resolver con éxito. No existen datos de seguridad del procedimiento a largo plazo.
- Los estudios incluidos en nuestra revisión presentan limitaciones y no son independientes. No hemos encontrado publicaciones que estudien la eficacia del neuroestimulador en comparación con otros tratamientos médicos o quirúrgicos.
- De acuerdo a los datos disponibles, la mayoría de los pacientes con CRC se muestra satisfecha con el tratamiento recibido. Es importante señalar que el neuroestimulador periférico del GEP puede constituir la única alternativa terapéutica en pacientes que no responden a otros tratamientos.
- Consideramos fundamental continuar con la investigación sobre la seguridad y eficacia de los neuroestimuladores del GEP en la CRC. En aquellos casos en que pueda estar indicada la intervención, el tratamiento debería realizarse bajo un protocolo de investigación, prestando especial atención al consentimiento informado escrito del paciente.
- Dada la escasa evidencia disponible recomendamos la inclusión condicional del neuroestimulador del GEP para casos especialmente seleccionados. Consideramos que la intervención debe llevarse a cabo dentro de un programa de investigación/monitorización que ayude a generar evidencia sobre seguridad y efectividad y a la revisión de la decisión sobre la posible inclusión del procedimiento en la Cartera Común de Servicios del SNS.

VIII. Tablas

Tabla 1. Eficacia/efectividad		
	ENSAYO PATHWAY CH-1	ESTUDIO DE SEGUIMIENTO PROLONGADO DEL PATHWAY CH-1 SIN COMPARADOR (24 MESES)
	Schoenen et al, 2013	Barloese et al, 2016 (Da resultados de casos con remisión de los brotes)
n° pacientes	Periodo base: 32 Periodo experimental: 28	n=10 (el estudio sigue los pacientes con remisión de los brotes de al menos 1 mes, n= 10 (30%))
Alivio dolor a 15 min	127/190 (67%) EC vs 14/184 (7%) ESU (p<0,0001) 127/190 (67%) EC vs 15/192 (7%) ES (p<0,0001) 14/184 (7%) ESU vs 7,4% ES (p=0,96)	---
Libre dolor a 15 min	65/190 (34%) EC vs 3/184 (2%) ESU (p<0,0001) 65/190 (34%) EC vs 3/192 (2%) ES (p<0,0001) 3/184 (2%) vs 3/192 (2%) ES (p<0,97)	---
Alivio dolor a 30 min (% brotes)	56% EC vs 8% ES (p<0,0001)	---
Alivio dolor a 60 min (% brotes)	61% EC vs 12% ES (p<0,0001)	---
Alivio dolor a 90 min (% brotes)	60% EC vs 13% ES (p<0,0001)	---
Uso medicación (% brotes)	31% EC vs 78% ESU (p<0,0001) 31% EC vs 77% ES (p<0,0001) 44% ES vs 78% ESU (p<0,68)	Mejoría en 4 pacientes (40%) tras la remisión de los brotes y en 6 (60%) pacientes a los 24 meses
		Jürgens et al, 2016 n=33. Datos completos seguimiento de 31 pacientes
		Libre de dolor en el seguimiento: 50% de los brotes tratados

Tabla 1. Eficacia/efectividad (continuación)

		ESTUDIO DE SEGUIMIENTO PROLONGADO DEL PATHWAY CH-1 SIN COMPARADOR (24 MESES)	
		ENSAYO PATHWAY CH-1	Jürgens et al, 2016
		Schoenen et al, 2013	Barloese et al, 2016 (Da resultados de casos con remisión de los brotes)
Frecuencia brotes/semana (media)		Período base: 17,4 (rango:4-70) vs Período experimental: 12,5 (rango:0-96) (p=0,005)	Período base: 17,3±13,3 Al inicio estimulación: 16,4±16,8 (p=0,7090)
Tipo de pacientes		19/28 pacientes (68%) respondieron al tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> - Respondedor agudo: 7 (25%) - Respondedor frecuente: 10 (36%) - Respondedor terapéutico: 2 (7%) 	<ul style="list-style-type: none"> - Respondedor agudo: 15/33 (45%). El 78% de estos terapia efectiva - Respondedor frecuente: 11/31 (35%) - Respondedor terapéutico: 20/33 (61%)
Escala HIT-6		Diferencia entre período experimental y base de -6,8±10,2 unidades (p=0,002) 18/28 pacientes (64%), mejoraron más que la diferencia media en esta escala: -2,3 unidades	HTI-6 varió de 67,7±6,0 (rango: 58-76) en período base a 55,2±11,4 tras la remisión (rango: 40-73) (p=0,0118), y a 60,0±8,5 a los 24 meses (p=0,1997)
Escala SF-36v2		Mejóro en 21/28 pacientes (75%): <ul style="list-style-type: none"> - 6 (21%) en la función física - 8 (29%) en la función mental, y - 7 (25%) en ambas 	Reducción en 4,8 unidades a los 24 meses en relación con el período base en 29 pacientes (p=0,0048) (4 pacientes no completaron el seguimiento)
		---	---

Tabla 1. Eficacia/efectividad (continuación)		
	ENSAYO PATHWAY CH-1	ESTUDIO DE SEGUIMIENTO PROLONGADO DEL PATHWAY CH-1 SIN COMPARADOR (24 MESES)
	Schoenen et al, 2013	Barloese et al, 2016 (Da resultados de casos con remisión de los brotes)
Satisfacción personal	---	En todos los pacientes (100%)
Brotes contralaterales	---	El 69% de los pacientes que respondieron (18/26) encontraron el tratamiento útil 11/33 pacientes (33%)
EC: estimulación completa. ESU: estimulación sub-umbral. ES: estimulación simulada.		

Tabla 2. Efectos adversos, desde la implantación del dispositivo al final del periodo experimental, recogidos en el ensayo Pathway CH-1									
Autor, año		Schoenen et al, 2013							
n° pacientes	32								
n° total efectos adversos	92				36				
EFFECTOS ADVERSOS (EA)	En 30 días tras el implante				> 30 días tras el implante				
	n° EA (%)	n° pacientes (%)	n° pacientes con EA resueltos (%)	n° EA (%)	n° EA (%)	n° pacientes (%)	n° EA (%)	n° pacientes con EA resueltos (%)	n° pacientes con EA resueltos (%)
Revisión la derivación/ retirada implante	--	--	--	5 (14%)	5 (14%)	5 (16%)	5 (14%)	5 (100%)	5 (100%)
Migración de la derivación/ retirada implante	1 (1%)	1 (3%)	1 (100%)	--	--	--	--	--	--
Alteraciones sensoriales (incluyendo pérdida localizada de sensibilidad, hipoestesia, parestesia, disestesia y alodinia)	32 (35%)	26 (81%)	15 (58%)	6 (17%)	6 (17%)	5 (16%)	3 (8%)	3 (60%)	3 (60%)
Dolor (facial, en la mejilla, en las encías, en la articulación temporomandibular, periorbital, en la nariz o en la zona de la incisión)	15 (16%)	12 (38%)	12 (100%)	6 (17%)	6 (17%)	6 (19%)	3 (8%)	3 (50%)	3 (50%)
Dolor de cabeza	4 (4%)	3 (9%)	3 (100%)	3 (8%)	3 (8%)	3 (9%)	1 (3%)	1 (33%)	1 (33%)
Dolor dientes/ sensibilidad	5 (5%)	5 (16%)	4 (80%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Hinchazón	8 (9%)	7 (22%)	6 (86%)	--	--	--	--	--	--
Hinchazón y dolor (post-operatorio)	3 (3%)	3 (9%)	3 (100%)	--	--	--	--	--	--

Tabla 2. Efectos adversos, desde la implantación del dispositivo al final del período experimental, recogidos en el ensayo Pathway CH-1 (continuación)									
Autor, año		Schoenen et al, 2013							
nº pacientes		32				36			
nº total efectos adversos		92				> 30 días tras el implante			
EFFECTOS ADVERSOS (EA)		En 30 días tras el implante							
		nº EA (%)	nº pacientes (%)	nº EA (%)	nº pacientes con EA resueltos (%)	nº EA (%)	nº pacientes (%)	nº EA (%)	nº pacientes con EA resueltos (%)
Trismo		5 (5%)	5 (16%)	4 (80%)		--	--	--	--
Sequedad de ojos		3 (3%)	3 (9%)	1 (33%)		1 (3%)	1 (3%)		--
Parestesia		2 (2%)	2 (6%)	1 (50%)		--	--		--
Infección		2 (2%)	2 (6%)	2 (100%)		1 (3%)	1 (3%)		1 (100%)
Hematoma		3 (3%)	3 (9%)	3 (100%)		--	--		--
Reducción síntomas autonómicos (bloqueo nasal, lagrimeo) durante los brotes		1 (1%)	1 (3%)	1 (100%)		--	--		--
Asimetría facial		1 (1%)	1 (3%)	1 (100%)		2 (6%)	2 (6%)		--
Lagrimeo		1 (1%)	1 (3%)	1 (100%)		--	--		--
Conjuntivitis		--	--	--		2 (6%)	1 (3%)		1 (50%)
Comezón		--	--	--		1 (3%)	1 (3%)		1 (100%)
Otros		6 (7%)	6 (19%)	4 (67%)		8 (22%)	8 (25%)		5 (63%)

Tabla 3. Efectos adversos perioperatorios (30 días después del implante) que recoge el registro de pacientes publicado por Assaf y cols. (n=99)

EFFECTOS ADVERSOS (EA)	nº pacientes (%)		
Revisión por mala colocación de la derivación	13/99 (13%)		
Retirada implante	6/99 (6%)		
Colocación del implante en el lado opuesto	2/96 (2%)		
	nº EA (%)	nº pacientes (%)	nº EA resueltos (%)
nº total efectos adversos	258 (100%)	80 (81%)	167 (65%)
Alteraciones sensoriales	95 (37%),	66 (67%)	44 (46%)
Dolor o hinchazón	79 (31%)	47 (47%)	63 (80%)
Trismo	8 (3%)	8 (8%)	6 (75%)
Movimiento limitado de la mandíbula	6 (2%)	6 (6%)	6 (100%)
Sequedad de ojo	5 (2%)	5 (5%)	2 (40%)
Asimetría facial	5 (2%)	5 (5%)	3 (60%)
Infección ¹	5 (2%)	5 (5%)	4 (80%)
Hematoma	4 (2%)	4 (4%)	4 (100%)
Alodinia	3 (1%)	3 (3%)	3 (100%)
Bradycardia durante la cirugía	3 (1%)	2 (2%)	3 (100%)
Parestesia ²	3 (1%)	3 (3%)	1 (33%)
Sensación de implante	3 (1%)	3 (3%)	2 (67%)
Alteraciones del gusto	3 (1%)	2 (2%)	2 (67%)
Reflejo gag disminuido	2 (0,8%)	2 (2%)	1 (50%)
Epistaxis	2 (0,8%)	2 (2%)	2 (100%)
Daño ocular ³	2 (0,8%)	2 (2%)	2 (100%)
Nausea	2 (0,8%)	2 (2%)	2 (100%)
Dolor ⁴	2 (0,8%)	2 (2%)	1 (50%)
Rinorrea	2 (0,8%)	3 (3%) ⁵	1 (50%)
Dolor de muelas	2 (0,8%)	2 (2%)	2 (100%)
Mordida de la lengua	1 (0,4%)	1 (1%)	1 (100%)
Sangrado	1 (0,4%)	1 (1%)	1 (100%)

Tabla 3. Efectos adversos perioperatorios (30 días después del implante) que recoge el registro de pacientes publicado por Assaf y cols. (n=99) (continuación)

	n° EA (%)	n° pacientes (%)	n° EA resueltos (%)
n° total efectos adversos	258 (100%)	80 (81%)	167 (65%)
Sangre en la saliva	1 (0,4%)	1 (1%)	0 (0%)
Dificultad para tragar	1 (0,4%)	1 (1%)	0 (0%)
Otros	18 (7%)	18 (18%)	11 (61%)

¹ Infección: nariz / sinusitis; Sitio de la incisión - resuelto con antibióticos; Boca - resuelto con antibióticos; Sitio de incisión - resultó en retirada, resueltos con antibióticos; Apertura de la cicatriz - resuelto con antibióticos.

² Parestesia: perioral (leve, resuelto); Orbicularis oris con asimetría de la boca (leve); Perioral (leve).

³ Daño ocular: rasguño corneal durante la cirugía; Dolor ocular al mover los ojos.

⁴ Dolor: facial (resuelto); Movimiento de la mandíbula, post-quirúrgica (resuelto).

⁵ Dato recogido del estudio original.

IX. Referencias bibliográficas

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33(9): 629-808.
2. Pearce JM. Natural history of cluster headache. *Headache* 1993;33:253-6.
3. Black DF SJSPE. Decreasing incidence of cluster headache: a population-bases study in Olmsted county, Minnesota. *Headache* 2005; 45: 220-3.
4. Swanson JW, Yanagihara T, tang PE et al. Incidence of cluster headaches: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1994; 44: 433-7.
5. Ekbom K. Treatment of cluster headache with sumatriptan. *N Engl JMed* 1991; 325: 322-6.
6. Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia* 2008; 28: 614-18.
7. Sjaastad O, Bekketeig LS. Cluster headache. Vågå study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 2003; 23: 528-33.
8. Tonon C, Guttman S, Volpini M, Naccarato S, Cortelli P, D'Alessandro R. Prevalence and incidence of cluster headache in the Republic of San Marino. *Neurology* 2002; 58: 1407-9.
9. D'Alessandro R, Gamberini G, Benassi G, Morganti G, Cortelli P, Lugaresi E. Cluster headache in the Republic of San Marino. *Cephalalgia* 1986; 6: 159-62.
10. Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology* 2002; 28: 354-61.
11. Manzoni GC. Gender ratio of cluster headache over the years: a possible role of changes in lifestyle. *Cephalalgia* 1998; 18: 138-42.
12. García-García J, Vadillo Bermejo A, Gracia J, Sopolana Garay D, Ayo Martín O. Cefalea en racimos. *Arch Med* 2006; 2(6).
13. Russell MB. Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol* 2004;3:279-83.
14. Sociedad Española de Neurología. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de neurología 2015. 3.- Guía oficial de práctica clínica en cefaleas. 2015. Madrid, Sociedad Española de Neurología.
15. Jensen RM, Lyngberg A, Jensen RH. Burden of cluster headache. *Cephalalgia* 2007; 27: 535-41.
16. Gaul C, Finken J, Bierman J, Mostardt S, Diener HC, Müller O, et al. Treatment costs and indirect costs of cluster headache: A health economics analysis. *Cephalalgia* 2011; 31(16): 1664-72.

17. van Vliet JA, Bahra A, Martin V et al. Intranasal sumatriptan in cluster headache: randomized placebo controlled double-blind study. *Neurology* 2003; 60: 630-3.
18. Autonomic Technologies IA. Tratamiento de estimulación del GEP. 2017 March 24 [cited 2017 Mar 24]; Available from: URL: <http://www.ati-spg.com/europe/es/>
19. Assaf AT, Hillerup S, Rostgaard J, Puche M, Blessmann M, Kohlmeier C, et al. Technical and surgical aspects of the sphenopalatine ganglion (SPG) microstimulator insertion procedure . *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016; 45: 245-54.
20. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela-Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2016. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. 2016.
21. Erdös J, Mayer J. Stimulation des Ganglion Sphenoplatinum (SPG) bei therapie-refraktärem Clusterkopfschmerz. Decision Support Dokument Nr. 86; 2015. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment. 2015.
22. NICE. Implantation of a sphenopalatine ganglion stimulation device for chronic cluster headache. Interventional procedure guidance 527. 2015.
23. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S, Herroelen L, Vandenheede M, Gerard P, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology* 2013; 80(8): 697-704.
24. Barloese MC, Jurgens TP, May A, Lainez JM, Schoenen J, Gaul C, et al. Cluster headache attack remission with sphenopalatine ganglion stimulation: experiences in chronic cluster headache patients through 24 months. *J Headache Pain* 2016; 17(1): 67.
25. Jurgens TP, Barloese M, May A, Lainez JM, Schoenen J, Gaul C, et al. Long-term effectiveness of sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache. *Cephalalgia* 2016 May 9.
26. Ansarinia M, Rezai A, Tepper SJ, Steiner CP, Stump J, Stanton-Hicks M, et al. Electrical stimulation of sphenopalatine ganglion for acute treatment of cluster headaches. *Headache* 2010; 50(7): 1164-74.
27. D'Ostilio K, Magis D. Invasive and Non-invasive Electrical Pericranial Nerve Stimulation for the Treatment of Chronic Primary Headaches. *Curr Pain Headache Rep* 2016; 20(11): 61.
28. Dodick DW, Silberstein SD, Reed KL, Deer TR, Slavin KV, Huh B, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: long-term results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia* 2015; 35(4): 344-58.

29. Grazzi L, Padovan A, Barbanti P. Role of neurostimulation in migraine. *Neurol Sci* 2015; 36 Suppl 1: 121-3.
30. Hillerup S, Rostgaard J, Assaf A, Jürgens T, Barloese M, Lainez M et al. Long Term Safety of the ATI Neurostimulation System for the Treatment of Cluster Headache. 4th European Headache and Migraine Trust International Congress (EHMTIC). Dinamarca. 2014.
31. Khan S, Schoenen J, Ashina M. Sphenopalatine ganglion neuromodulation in migraine: what is the rationale? *Cephalalgia* 2014; 34(5): 382-91.
32. Lainez MJ, Marti AS. Sphenopalatine ganglion stimulation in cluster headache and other types of headache. *Cephalalgia* 2016 May 5.
33. Leone M, Proietti CA, Mea E, D'Amico D, Tullo V, Grazzi L, et al. Therapeutic neurostimulation in chronic headaches: problems of patient selection. *Neurol Sci* 2008; 29 Suppl 1: S59-S61.
34. Leone M, Franzini A, Cecchini AP, Mea E, Broggi G, Bussone G. Cluster headache: pharmacological treatment and neurostimulation. *Nat Clin Pract Neurol* 2009; 5(3): 153-62.
35. Magis D, Schoenen J. Peripheral nerve stimulation in chronic cluster headache. *Prog Neurol Surg* 2011; 24: 126-32.
36. Martelletti P, Jensen RH, Antal A, Arcioni R, Brighina F, de TM, et al. Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2013; 14: 86.
37. Martelletti P, Giamberardino MA, Mitsikostas DD. Greater occipital nerve as target for refractory chronic headaches: from corticosteroid block to invasive neurostimulation and back. *Expert Rev Neurother* 2016; 16(8): 865-6.
38. Miller S, Sinclair AJ, Davies B, Matharu M. Neurostimulation in the treatment of primary headaches. *Pract Neurol* 2016; 16(5): 362-75.
39. Nguyen JP, Nizard J, Kuhn E, Carduner F, Penverne F, Verleysen-Robin MC, et al. A good preoperative response to transcutaneous electrical nerve stimulation predicts a better therapeutic effect of implanted occipital nerve stimulation in pharmacologically intractable headaches. *Neurophysiol Clin* 2016; 46(1): 69-75.
40. Proietti CA, Leone M, Tullo V, Curone M, Di FP, Bussone G. Occipital neurostimulation in primary headaches: update. *Neurol Sci* 2013; 34 Suppl 1: S113-S115.
41. Rasskazoff SY, Slavin KV. An update on peripheral nerve stimulation. *J Neurosurg Sci* 2012; 56(4): 279-85.
42. Robbins MS, Robertson CE, Kaplan E, Ailani J, Charleston L, Kuruvilla D, et al. The Sphenopalatine Ganglion: Anatomy, Pathophysiology, and Therapeutic Targeting in Headache. *Headache* 2016; 56(2): 240-58.
43. Schoenen J, Allena M, Magis D. Neurostimulation therapy in intractable headaches. *Handb Clin Neurol* 2010; 97: 443-50.

44. Schulman E, McGeeney BE. Current concepts in refractory migraine. *Curr Treat Options Neurol* 2013; 15(1): 40-55.
45. Schwedt TJ, Vargas B. Neurostimulation for Treatment of Migraine and Cluster Headache. *Pain Med* 2015; 16(9): 1827-34.
46. Silberstein SD, Dodick DW, Saper J, Huh B, Slavin KV, Sharan A, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia* 2012; 32(16): 1165-79.
47. Wolter T, Kaube H. Neurostimulation for chronic cluster headache. *Ther Adv Neurol Disord* 2012; 5(3): 175-80.
48. Jürgens TP, Jensen RH, Assaf A, Boger A, Gaul C, Goodman AM, et al. Therapeutic Effectiveness of Sphenopalatine Ganglion (SPG) Stimulation for Cluster Headache - Pathway Registry Interim Results at 6 Months. 4th European Headache and Migraine Trust International Congress (EHMTIC). Dinamarca . 2014.
49. Hillerup S, Wilmont A, Puche M, Pohlenz P, Müller O, Fontaine D, et al. Sphenopalatine Ganglion (SPG) Neurostimulator Placement for Treatment of Severe Headaches using a Trans-Oral Posterior Maxillary Approach. (Oral Presentation) Presented at the International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery, Barcelona, Spain, October 2013. International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery, Barcelona, Spain, October 2013.
50. Jürgens T, Gaul C, Schoenen J, Jensen R, Láinez JM, Goodman A, et al. Stimulation of the Sphenopalatine Ganglion for Cluster Headache - Pathway CH-1: Sustained Therapeutic Response Through 18 Months. German Migraine and Headache Society (DMKG) Annual Meeting, Hamburg, Germany, October 2013.
51. Jürgens T, Gaul C, Schoenen J, Jensen R, Láinez JM, Goodman A, et al. Stimulation of the Sphenopalatine Ganglion for Cluster Headache - Pathway CH-1: Effective Therapy for Acute Cluster Pain during Long-Term Follow-Up. German Migraine and Headache Society (DMKG) Annual Meeting, Hamburg, Germany, October 2013.
52. Láinez JM, Schoenen J, Jensen R, Lantéri-Minet M, Gaul C, Goodman A, et al. Stimulation of the Sphenopalatine Ganglion (SPG) for Cluster Headache (CH) Treatment - Pathway CH-1, Impact on Quality of Life (QoL) and Headache Disability. International Headache Congress, Boston, MA, June 2013.
53. Schoenen J, Jensen R, Lantéri-Minet M, Láinez JM, Gaul C, Goodman A, et al. Stimulation of the Sphenopalatine Ganglion (SPG) for Cluster Headache (CH) Treatment - Pathway CH-1, a Randomized, Sham Controlled Study. International Headache Congress, Boston, MA, June 2013.

54. Weeks I, Ramachandran B, Hard P, Caparso A. Characterization of the Safety of Sphenopalatine Ganglion (SPG) Stimulation using the Autonomic Technologies, Inc. (ATI) Neurostimulation System. North American Neuromodulation Society (NANS), Las Vegas, NV, 2011.
55. Schuster N, Rapoport A. New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders. *Nature Reviews Neurology* 2016;12(11):635-50.

X. Anexos

Anexo I. Bases de datos y estrategias de búsquedas

PUBMED	
Búsqueda	Nº Citas
(Neurostimulation[All Fields]) AND ("cluster headache"[MeSH Terms] OR ("cluster"[All Fields] AND "headache"[All Fields]) OR "cluster headache"[All Fields])	81

NICE	
Búsqueda	Nº Citas
Neurostimulation AND Cluster Headache	4

CRD (DARE, NHSEED, HTA)	
Búsqueda	Nº Citas
(Neurostimulation) AND (Cluster Headache)	3

COCHRANE PLUS (CENTRAL, DARE, NHSEED, HTA, CMR, COCHRANE)	
Búsqueda	Nº Citas
#1 (Neurostimulation):TA	209
#2 Cluster headache: TA	170
#1 AND #2	5

CLINICALTRIALS.GOV	
Búsqueda	Nº Citas
Neurostimulation AND Cluster Headache	7

Anexo II. Calidad de la evidencia y grado de recomendación

Puntuación del instrumento AMSTAR para revisiones sistemáticas	
AMSTAR (Assessment of Multiple SysTemAtic Reviews)	Informe ETS (Erdos 2015)
1. ¿Fue un diseño “a priori”?	SI
2. ¿Al menos dos personas seleccionan los estudios y extraen la información?	SI
3. ¿La estrategia de búsqueda es suficientemente amplia y rigurosa?	SI
4. ¿El tipo y estado de publicación NO se usó como criterio de inclusión?	SI
5. ¿Se provee una lista de los estudios incluidos y excluidos?	NO
6. ¿Se entregan las características de los estudios?	SI
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios?	SI
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios en la formulación de conclusiones?	SI
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?	NA
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?	NA
11. ¿Fueron declarados los conflictos de interés?	SI
PUNTUACIÓN AMSTAR:	8

Valoración de sesgos de la Colaboración Cochrane.**Resultados a corto plazo:** Schoenen 2013.**Resultados a largo plazo (24 meses):** Barloese 2016; Jurgens 2016

Item	Valoración	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Existe un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia de aleatorización Página 819: <i>"The study employed a random insertion of placebo that used three stimulation doses randomly applied when treatment was initiated by the patient"</i>
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Los participantes e investigadores que reclutaron a los participantes no podían prever la asignación Página 819: <i>"Stimulation doses were delivered randomly (1:1:1) using pre specified, randomization sequences that were programmed into the remote controller"</i> .
Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Página 819: <i>"Patients, investigators and the sponsor blinded to the stimulation dose being applied to each CH attack"</i>
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Bajo riesgo	No hay cegamiento de la evaluación de resultados, pero las medidas de resultado no es probable que estén influenciadas por la falta de cegamiento
Manejo de datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a corto plazo)	Bajo riesgo	28/32 pacientes completan el estudio a corto plazo (< 1 año) (pérdidas del 10%)
Manejo de datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a largo plazo)	Alto riesgo	En los seguimientos a 24 meses no se presentan los datos de todos los pacientes incluidos (Barloese 2016, Jurgens 2016)
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Alto riesgo	Se presentan datos solamente de un grupo de pacientes (notificación selectiva) (Barloese 2016)

Anexo III. Tablas de evidencia

Características generales de los estudios incluidos				
Autor, año	Schoenen et al, 2013	Barloese et al, 2016	Jürgens et al, 2016	Assaf et al, 2016
Sponsor	Autonomic Technologies, Inc (ATI), fabricante del sistema de neuroestimulación			
Reclutamiento	No se especifica/n año/s			
Intervención	Estimulación eléctrica aguda del ganglio esfenopalatino mediante ATI neurostimulation System también denominado ATI Neuroestimulador y Pulsante™ SPG Microstimulator (Autonomic Technologies, Inc.)			
Comparador	Estimulación sub-umbral y estimulación simulada del GEP			
Diseño del estudio	Ensayo Pathway CH-1: Prospectivo, aleatorizado, ciego y multicéntrico (6 centros europeos)			
Criterios de inclusión	<p>Edad: 18-65 años; Paciente diagnosticado de CR crónica según el IHS 2004, criterio 3.1.2; Paciente con al menos 4 brotes/semana; Refractario a los tratamientos actuales; Capaz de distinguir CR de otros dolores de cabeza.</p> <p>1) Periodo base (permite conocer la frecuencia de brotes al inicio): 4 semanas antes del implante. 2) Periodo estabilización post-implante (recuperación del implante): mínimo 3 semanas. 3) Periodo de valoración de la terapia (ajuste de la derivación y parámetros de estimulación): hasta 6 semanas. 4) Periodo experimental (aleatorización a estimulación completa (EC), sub-umbral (ESU) o simulada (ES): mínimo 3 semanas/ o hasta 30 brotes tratados/ o máximo 8 semanas. 5) Periodo abierto (todos los pacientes son tratados con EC): durante 1 año.</p>			
Fases del estudio	<p>Estudio de seguimiento prolongado del estudio Pathway CH-1 sin comparador</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los mismos de Schoenen et al, 2003 - Haber participado desde el inicio en Schoenen et al, 2013 <p>Los pacientes del ensayo Pathway CH-1 de Schoenen et al, 2013 se siguen durante 24 meses tras la inserción del neuroestimulador.</p> <p>Incluye los 32 pacientes del ensayo Pathway CH-1 de Schoenen et al, 11 pacientes con acceso abierto al ensayo Pathway CH-1, y 56 pacientes del registro Pathway R-1.</p>			

Características generales de los estudios incluidos (continuación)				
Autor, año	Schoenen et al, 2013	Barloese et al, 2016	Jürgens et al, 2016	Assaf et al, 2016
Seguimiento (meses)	--	24 meses	--	--
n	32 pacientes	33 pacientes	99 pacientes	99 pacientes
Edad (media)	45 años (rango:20-63)	41,5±12,0 años (rango: 19-67)	45 años (rango: 19-75)	45 años (rango: 19-75)
Sexo	Hombres: 84%	Hombre/mujer 5,6:1	Hombres: 85%	Hombres: 78, Mujeres: 21
Frecuencia brotes/ semana en periodo base (media)	19,2 (rango:4-70)	16,8±13,7 (rango:5-70)	21 (rango: 0-84)	21 (rango: 0-84)
Nº brotes CR tratados	566		5956	--
Estimulación completa	190/ 566			
Estimulación sub-umbral	184/ 566			
Estimulación simulada	192/ 566			
Media brotes tratados/ paciente en periodo experimental	20,2±24,5 (rango:0-86)			
Tipos de pacientes de acuerdo a un "análisis de respuesta"	<p>Respondedor agudo: el tratado al menos de 5 brotes, 3 de ellos mínimo con EC, que consiguiera alivio del dolor a los 15 min en el menos el 50% de las EC durante el periodo experimental.</p> <p>Respondedor frecuente: el que consiguiera reducir la frecuencia de los brotes un 50% durante el periodo experimental versus el periodo base, sin aumentar o cambiar el tipo o la dosis de medicamentos preventivos.</p> <p>Respondedor terapéutico: el que consiguiera una respuesta aguda, respuesta frecuente, o ambas</p>			
EC: Estimulación completa. ESU: Estimulación sub-umbral. ES: Estimulación simulada				

ENSAYO PATHWAY CH-1 (Schoenen et al, 2013)

n° pacientes: Periodo base: 32. Periodo experimental aleatorizado: 28 (4 pérdidas: 2, por fallo del implante; 1, por retirada del dispositivo; y 1, por embarazo)

Alivio dolor a 15 min (% brotes): 67,1% EC vs 7,4% ES ($p<0,0001$) / 7,3% ESU vs 7,4% ES ($p=0,96$)

Libre dolor a 15 min (% brotes): 34,1% EC vs 1,5% ES ($p<0,0001$)

Alivio dolor a 30 min (% brotes): 55,5% EC vs 8% ES ($p<0,0001$)

Alivio dolor a 60 min (% brotes): 60,6% EC vs 11,5% ES ($p<0,0001$)

Alivio dolor a 90 min (% brotes): 60,0% EC vs 12,9% ES ($p<0,0001$)

Uso medicación rescate (% brotes): 31,0% EC vs 77,4% ES ($p<0,0001$) / 31,0% EC vs 78,4% ESU ($p<0,0001$) / 44,4% ES vs 78,4% ESU ($p<0,68$)

Frecuencia brotes/ semana (media): Periodo base: 17,4 (rango:4-70) vs Periodo experimental: 12,5 (rango:0-96) ($p=0,005$)

Tipos de pacientes: 19/28 pacientes respondieron al tratamiento:

- Respondedor agudo: 7 (25%)
- Respondedor frecuente: 10 (36%)
- Respondedor terapéutico: 2 (7%)

Escala HIT-6: Diferencia entre periodo experimental y base= $-6,8\pm 10,2$ unidades ($p=0,002$). 18/28 pacientes (64%), mejoraron más que la diferencia media en esta escala: $-2,3$ unidades

Escala SF-36v2: Mejoró en 21/28 pacientes (75%): - 6 (21%) en la función física,

- 8 (29%) en la función mental, y
- 7 (25%) en ambas
- 6 (21%) en la función física

Seguridad: ocurrieron 5 efectos adversos graves relacionados con el dispositivo o con el procedimiento, y la mayoría de los pacientes (81%) informaron de pérdida transitoria, leve/moderada de la sensibilidad en distintas regiones del nervio maxilar. El 65% de los efectos adversos se resolvieron en los primeros 3 meses.

ESTUDIO DE SEGUIMIENTO PROLONGADO DEL PATHWAY CH-1 SIN COMPARADOR (24 MESES) (Barloese et al, 2016)

Presenta los resultados de los pacientes incluidos en el estudio de seguimiento prolongado del Pathway CH-1 (24 meses) (n=33) con remisión de los brotes (n=10)

Pacientes estudio: 10

Tiempo medio desde la inserción del neuroestimulador hasta los 24 meses posteriores a la inserción (n=33): 750±34 días (rango: 699-847)

Duración media de los brotes en periodo base (n=33): 10,5±8,3 años (rango 1-36), con una frecuencia media de brotes/semana de 16,8±13,7 (rango: 5-70)

Pacientes sin remisión de los brotes a los 24 meses: 23 (70%)

Pacientes con remisión de los brotes de al menos 1 mes a los 24 meses: 10 (30%). El período libre de brotes ocurrió a los 159±91 días (rango 42-306) después del implante y 134±86 días (rango: 21-272) después del inicio de la estimulación. La media del período de remisión más largo fue de 149±97 días (rango: 62-322).

Frecuencia brotes/ semana en periodo base (media): 17,3±13,3

Frecuencia de brotes/semana en visita inicio estimulación (media): 16,4±16,8 (rango: 3,5-60)

Efectividad aguda media: No cambia antes y después de la remisión (p=0,2188)

Escala HIT-6 en periodo base: Total pacientes (n=33): 66,7±6,2. Con remisión (n=10): 67,7±6,0 (rango: 58-76). Sin remisión (n=23): 66,2±6,4 (p valor con y sin remisión=0,5366).

Escala HIT-6 en seguimiento 24 meses: Varió de 67,7±6,0 (rango: 58-76) en periodo base a 55,2±11,4 tras la remisión de los brotes (rango: 40-73) (p=0,0118), y a 60,0±8,5 a los 24 meses (p=0,1997)

Satisfacción personal de los pacientes a los 24 meses (cumplimentación cuestionario): positiva en todos los pacientes (100%)

Se observaron mejoras clínicas en el **uso de medicación preventiva** (reducción de dosis, interrupción de medicación o permanencia sin medicamentos) en 4 pacientes (40%) después de la remisión, y en 6 pacientes (60%) a los 24 meses después del implante

Seguridad: no se recogen datos

ESTUDIO DE SEGUIMIENTO PROLONGADO DEL PATHWAY CH-1 SIN COMPARADOR (24 MESES) (Jürgens et al, 2016)

Presenta los resultados de los pacientes incluidos en el estudio de seguimiento prolongado del Pathway CH-1 (24 meses)

Total pacientes estudio: 33. Se dispone de datos completos de seguimiento a 24 meses de 31 pacientes

Periodo abierto del estudio Pathway CH-1 empezó 156±66 días después del implante del dispositivo. El tiempo medio en este periodo a lo largo de los 24 meses de seguimiento fue 594±81 días

Nº de brotes tratados: 5956.

Terapia efectiva: 3849/5956 (65%). Libres de dolor: 2958/5956 (50%)

Brotos tratados por paciente (media): fueron evaluables para el análisis 181±345 brotes/paciente (rango: 2-1581)

Duración media de la estimulación: 11,2±8,4 minutos (rango: 0,1-61,5)

Tipos de pacientes:

- Respondedor agudo: 15/33 (45%). Cada paciente fue tratado de una media de 289±471 brotes (rango: 2-1581). El 78% de éstos (3387/4340) consiguió terapia efectiva (libre de dolor).
- Respondedor frecuente: 11/31 (35%). A los 24 meses se obtiene un 83% de reducción media en la frecuencia de brotes (3±4 brotes/semana) en comparación con el periodo base (18±13 brotes/semana).
- Respondedor terapéutico: 20/33 (61%)

En la población completa, la **frecuencia media de brotes /semana** en el periodo base y a 24 meses no cambió (17±3 (rango: 5-70) vs 17±15 (rango: 0-50))

Respuesta terapéutica (efectividad aguda y/o reducción de la frecuencia de al menos 50%): a los 24 meses, el 61% de los pacientes presentaron respuesta terapéutica a la estimulación del GEP, y más del 80% de los pacientes tuvieron una respuesta de al menos el 30%. La mayoría de los pacientes mantienen su respuesta terapéutica individual a lo largo de los 24 meses de seguimiento

Escala HIT-6: reducción en 4,8 puntos comparada con el periodo base (n=29; p=0,0048) (4 pacientes no completaron esta encuesta los 24 meses)

Satisfacción del paciente: el 69% de los que respondieron la encuesta (18/26) encontraron útil el tratamiento a los 24 meses

Medicación preventiva: 21/33 pacientes (64%) tuvieron mejoría clínica en el uso de medicación preventiva a los 24 meses respecto al periodo base

Brotos contralaterales: 11/33 pacientes informaron de cefalea en racimos en el lado opuesto de la inserción (5 de ellos ya informaron de ellos 6 meses antes de la inserción del estimulador).

Seguridad: Los principales efectos adversos fueron secuelas quirúrgicas en el periodo perioperativo (81% pacientes), sobre todo alteraciones sensoriales y dolor/hinchazón. En el periodo posimplante, fueron efectos adversos leves-moderados y se resolvieron en 2-3 meses (68 días media (rango: 0-312)). No se recogen más datos

REGISTRO DE PACIENTES (Assaf et al, 2016)

Total pacientes: 99 (registro formado por 32 pacientes del ensayo Pathway CH-1, 11 pacientes con acceso continuo al Pathway CH-1, y 56 pacientes del registro Pathway R-1)

Lateralidad: 57 pacientes lado izquierdo; 42 pacientes lado derecho

Frecuencia brotes/semana al inicio (media): 21 (0-84)

Años con cefalea en racimos (media): 13 (rango: 1-44)

Diagnóstico de los brotes: 95 crónicos; 4 episódicos

Duración media del procedimiento de inserción: 80 minutos (rango: 25-175)

Eficacia/efectividad: no se recogen datos de eficacia/efectividad

Localización del neuroestimulador: 96/99 pacientes localizado en la fosa pterigopalatina

Seguridad:

Los **procedimientos de seguimiento** ocurrieron por distintas razones: colocación de un segundo neuroestimulador en el lado opuesto de la cara (n=2), ajuste de la localización de la derivación del neuroestimulador dentro de la fosa pterigopalatina para intentar dirigir mejor el GEP (n=13), colocación de un neuroestimulador después de una retirada inicial (n=1), y retirada del neuroestimulador (n=5) debido a diferentes causas

Efectos adversos en periodo perioperativo (30 días tras la intervención): el 73% de los pacientes manifestaron alteraciones sensoriales (67%) y dolor/hinchazón (47%) que se resolvieron en un tiempo medio de 104 días (rango: 12-313) y 68 días (rango: 0-312, respectivamente).

Cuestionario de autoevaluación: 29 pacientes del ensayo Pathway CH-1 completaron el cuestionario a los 18 meses del implante; el 86% de estos indicó que los efectos de la cirugía eran tolerables y el 90% que volvería a tomar la misma decisión para tratar su cefalea en racimos

Anexo IV. Artículos excluidos y causa de exclusión

Autor	Referencia	Causa de exclusión
Ansarinia M	Headache 2010; 50(7): 1164-74	No Cefalea Refractaria Crónica
Dodick DW	Cephalalgia 2015; 35(4): 344-58	No Cefalea Refractaria Crónica
D'Ostilio K	Curr Pain Headache Rep 2016; 20(11): 61	Revisión narrativa
Grazzi L	Neurol Sci 2015; 36 Suppl 1: 121-3	Revisión narrativa
Hillierup	International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery, Barcelona, 2013	Abstract
Hillierup S	4 th European Headache and Migraine Trust International Congress (EHMTIC). Dinamarca 2014	Abstract
Jürgens T	4 th European Headache and Migraine Trust International Congress (EHMTIC). Dinamarca 2014	Abstract
Jürgens T	German Migraine and Headache Society (DMKG) Annual Meeting, Hamburg, Germany, 2013.	Abstract
Jürgens T	German Migraine and Headache Society (DMKG) Annual Meeting, Hamburg, Germany, 2013.	Abstract
Khan S	Cephalalgia 2014; 34(5): 382-91	Revisión narrativa
Lainez MJ	International Headache Congress, Boston, MA, 2013	Abstract
Lainez MJ	Cephalalgia. 2016 May 5. pii: 0333102416644968	Revisión narrativa
Leone M	Neurol Sci 2008; 29 Suppl 1: S59-S61	Revisión sin datos
Leone M,	Nat Clin Pract Neurol 2009; 5(3): 153-62	Revisión sin datos
Magis D	Prog Neurol Surg 2011; 24: 126-32	Revisión sin datos
Martelletti P	J Headache Pain 2013 ; 14: 86	Revisión narrativa
Martelletti P	Expert Rev Neurother 2016; 16(8):865-6	Revisión narrativa
Miller S	Pract Neurol 2016; 16(5): 362-75	Revisión narrativa
Nguyen JP	Neurophysiol Clin 2016; 46(1): 69-75	No neuroestimuladores periféricos
Proietti CA	Neurol Sci 2013; 34 Suppl 1: S113-S115	Revisión sin datos
Rasskazoff SY	J Neurosurg Sci 2012; 56(4): 279-85	Revisión sin datos
Robbins MS	Headache 2016; 56(2): 240-58	Revisión narrativa
Schoenen J	Handb Clin Neurol 2010; 97: 443-50	Revisión sin datos
Schoenen J	International Headache Congress, Boston, MA, 2013	Abstract
Schulman E	Curr Treat Options Neurol 2013; 15(1): 40-55	Revisión sin datos
Schwedt TJ	Pain Med 2015; 16(9): 1827-34	Revisión narrativa
Silberstein SD	Cephalalgia 2012; 32(16): 1165-79	No Cefalea Refractaria Crónica
Weeks I	North American Neuromodulation Society (NANS), Las Vegas, NV, 2011.	Abstract
Wolter T	Ther Adv Neurol Disord 2012; 5(3): 175-80	Revisión sin datos



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL



Plan Estratégico de Investigación en Salud Pública
e Innovación Tecnológica 2013-2016



Instituto
de Salud
Carlos III

Agencia de Evaluación
Tecnológica Sanitaria