



Universidad de
los Andes

TITULO DEL PROYECTO

**“Estimulación Cerebral Profunda en pacientes
pediátricos con distonía generalizada. Estudio de
cohorte”**

Proyecto para optar al grado de Magister de Epidemiología

Daniela Alejandra Muñoz Chesta

Tutor: Dr. David Torres Pérez

Santiago, Chile, año 2022

TITULO DEL PROYECTO

Estimulación Cerebral Profunda en pacientes pediátricos con distonía generalizada. Estudio de cohorte

RESUMEN

Introducción: La distonía generalizada es un trastorno del movimiento que se caracteriza por contracciones musculares anormales en múltiples regiones corporales. Su manejo médico es complejo, especialmente en niños, con una alta tasa de refractariedad. La estimulación cerebral profunda (DBS: Deep Brain Stimulation), procedimiento que se realiza mediante el implante de dos electrodos (uno para cada hemisferio) en núcleos profundos del encéfalo, se ha propuesto como una herramienta eficaz en el tratamiento de pacientes con distonía generalizada.

Objetivo: Describir la variación de severidad de la distonía posterior a la DBS en pacientes pediátricos al año de seguimiento.

Método: Estudio de cohorte. Se incluirán pacientes sometidos a cirugía DBS menores de 18 años. Los pacientes serán seguidos por un año posterior a la cirugía. Se medirá la distonía mediante la Escala de severidad de Distonía de Burke-Fahn-Marsden (BFMDRS) en forma basal prequirúrgica y a los 12 meses post DBS. Se describirán las características de los pacientes en forma general y según categoría de distonía y efectos adversos con la intervención. Se analizará el cambio en puntaje de BFMDRS pre y posterior a 12 meses desde DBS utilizando el test no paramétrico Wilcoxon signed rank test. La misma prueba se utilizará en un análisis secundario con subcategoría según la etiología de los pacientes.

Palabras Clave: distonía generalizada, estimulación cerebral profunda.

1. RELEVANCIA DEL TEMA Y CARACTERIZACIÓN DEL PROBLEMA

1.1.RELEVANCIA DEL TEMA

Distonía es un término amplio que se refiere a un conjunto de trastornos del movimiento caracterizados por contracciones musculares intermitentes o sostenidas que causan movimientos de torsión, a menudo repetitivos, que pueden llevar a posturas anormales (1).

La clasificación más reciente de las distonías se basa en 2 ejes conceptuales, el primero corresponde a las características clínicas, que incluyen la edad de inicio, distribución corporal, patrón temporal y características asociadas como la coexistencia de otros trastornos del movimiento o manifestaciones neurológicas (2). En cuanto a distribución corporal, la distonía focal se refiere a cuando una región del cuerpo se ve afectada, segmentaria cuando dos regiones adyacentes del cuerpo se ven afectadas, y por último generalizada; en el caso de múltiples regiones del cuerpo afectadas. El segundo eje se relaciona con la etiología, siendo útiles para esta clasificación los cambios anatómicos identificables y el patrón de heredabilidad (2). De esta manera tenemos la distonía primaria (en que se sospecha o evidencia historia familiar o estudio genético compatible con una patología heredada y presenta indemnidad a la neuroimagen) y la

distonía secundaria (aquellas que se asocian a una causa adquirida identificable, como por ejemplo asfixia, accidentes vasculares, enfermedades neurodegenerativas, etc.).

La distonía puede presentarse a cualquier edad, sin embargo, cuando se manifiesta en la infancia, existe mayor tendencia a su generalización y los pacientes experimentan enfermedades más graves (3). Las causas secundarias de distonía son muy variables y consisten en muchas patologías que involucran algún daño del sistema nervioso central (SNC).

Al ser una enfermedad que afecta principalmente la actividad motora, en los casos más graves, es altamente limitante en todo aspecto, deteriorando la calidad de vida de los pacientes y en ocasiones incapaces de realizar varias actividades de la vida diaria. Actualmente no existen estudios de prevalencia de Distonía en Chile, pero se estima habría alrededor de 1.300 personas con distonía generalizada. A nivel internacional, una prevalencia para la distonía generalizada de 16,43 por 100.000 personas (4).

La distonía generalizada es el trastorno del movimiento más difícil de tratar, con escasa respuesta a tratamiento médico (3). En la actualidad no existe tratamiento curativo para la distonía generalizada, pero existen tratamientos sintomáticos variados, incluyendo fármacos orales e inyección con toxina botulínica (5). La distonía generalizada tiene una tasa de refractariedad alta a las drogas antidistónicas (6,7), y los pacientes tienen una incidencia alta de efectos adversos a medicamentos (5), especialmente los pacientes pediátricos, produciendo sedación, aumento de secreciones bronquiales, etc. (6). Además, la distonía generalizada suele ser progresiva, lo que aumenta la complejidad del tratamiento, provocando un deterioro en la calidad de vida tanto de los pacientes como de sus cuidadores (5). Es por este motivo, que los enfoques quirúrgicos han surgido como una alternativa para tratar la distonía generalizada pediátrica, y pueden ofrecer el único recurso de tratamiento que modifica la evolución natural la enfermedad(8).

La estimulación cerebral profunda (DBS por sus siglas del inglés *Deep Brain Stimulation*) es un procedimiento terapéutico de microestimulación eléctrica de partes profundas del cerebro. La estimulación cerebral profunda se realiza mediante el implante de dos electrodos (uno para cada hemisferio) en estructuras específicas profundas del encéfalo. Estas estructuras se llaman núcleos de la base, dentro de los cuales se encuentra el globo pálido interno (el núcleo más utilizado en distonía). Los electrodos de estimulación están conectados a un generador de pulsos implantado subcutáneamente en el tórax (como los marcapasos cardíacos). El generador de pulsos entrega continuamente micro-pulsos eléctricos bifásicos en las estructuras encefálicas a un ancho de pulso, frecuencia e intensidad específicos. Esto genera cambios en la actividad de las redes neuronales interferidas, motivo por el cual corresponde a una terapia de neuromodulación eléctrica.



Figura 1. Esquema de Estimulador Cerebral Profundo

En los últimos años la estimulación cerebral profunda se ha extendido en su uso, debido a su eficacia y seguridad, siendo alrededor de un 50% de los pacientes con distonía generalizada candidatos a esta terapia (9).

Existe una gran variabilidad de respuesta a DBS que depende del tipo de distonía generalizada que presente cada paciente. Se han reportado patologías con excelente respuesta con reducción de severidad de distonía sobre el 80% en el grupo de pacientes con distonías generalizadas primarias, especialmente las asociadas a mutación del gen TOR1A (15–17) y SGE (18,19). Otros tipos de distonía generalizadas presentan menor efecto, principalmente en el caso de las distonías secundarias, con resultados de reducción de severidad de distonía entre 2 y 32% (20–22). Los efectos adversos que se reportan con esta cirugía son principalmente hemorragia intracerebral e infección del sistema, con reportes de aproximadamente 2% y 6% respectivamente (11, 26).

El alto costo del Estimulador Cerebral Profundo ha convertido a esta cirugía en un recurso poco accesible en muchos países del mundo, por lo que aún la experiencia con este tratamiento es escasa.

La escala más usada para medir respuesta a DBS en pacientes con distonía es la escala de severidad de distonía de Burke-Fahn-Marsden (BFMDRS; Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale) (Anexo 1). La BFMDRS fue creada originalmente para cuantificar la severidad de distonía en adultos, sin embargo, se ha validado su uso en niños, y es la escala más usada para la medición de severidad de distonía en pacientes con DBS ya que entrega una evaluación de severidad de distonía relativamente sencilla de realizar, logrando una valoración numérica estructurada y sistemática de la distonía, permitiendo su uso generalizado como medida de respuesta al DBS como tratamiento (23,34). Esta escala tiene en cuenta la gravedad y frecuencia de los movimientos distónicos en 9 regiones del cuerpo (región ocular, oral, laringe, cuello, tronco y extremidades) y tiene un puntaje máximo de 120 puntos. Cuanto más alta es la puntuación, mayor es la severidad de la distonía.

El tratamiento de la distonía generalizada en niños con DBS ha logrado aliviar los síntomas de muchos pacientes, permitiendo menor uso de medicamentos, mayor control de los movimientos y una mejor calidad de vida (6).

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los estudios de eficacia de DBS en pacientes pediátricos son escasos e involucran muestras pequeñas, por lo tanto, las indicaciones y los resultados en estos pacientes aún han sido poco estudiados (25–27). Además, la variabilidad en las causas de distonía hace difícil evaluar la estimulación cerebral profunda como un tratamiento eficaz para todos los niños con distonía. Al igual que en adultos, los mejores resultados se han observado en pacientes pediátricos con distonías primarias (28,29). Resultados más heterogéneos se han obtenido con distonías secundarias (30,31).

En la actualidad existe escasa evidencia de la utilidad e indicaciones de DBS en población pediátrica. Como se trata de una patología infrecuente y específica, queremos realizar un estudio

que permita una mejor descripción del curso clínico, evolución y potenciales riesgos o efectos adversos en pacientes pediátricos con distonía generalizada tratados con DBS.

1.3. ANÁLISIS DEL ESTADO DEL ARTE

a. Estado actual de la investigación:

Actualmente, los estudios que incluyen exclusivamente pacientes pediátricos son escasos. Adicionalmente no existen estudios prospectivos que hayan estudiado la respuesta de distonía a DBS en pacientes menores de 18 años y sólo se cuenta con información extraída de estudios retrospectivos y reportes de casos. Las pocas revisiones de la literatura publicadas son no-sistemáticas, carecen de detalles completos y no intentan sintetizar cuantitativamente la literatura para identificar predictores significativos del resultado, dificultando aún más la generalización de estos. Los estudios realizados han estudiado grupos de edades heterogéneos y tiempo de seguimiento disímiles. La mayoría incluye pacientes con distonías primarias o genéticas, mientras los estudios con distonías secundarias son menos frecuentes.

En 1999, Coubes y cols. (9) reportaron al primer niño con distonía tratado con DBS. Desde entonces se han publicado varios casos de pacientes pediátricos, algunos de ellos con resultados claramente positivos, en especial en pacientes con distonías primarias. De esta forma, si bien hay pacientes en que se ha reportado disminución evidente de la severidad de distonía con este tratamiento, la evidencia sugiere que la respuesta a DBS tanto en adultos como niños es variable y difícil de predecir.

Una de las series más grandes es la reportada por Petrossian y cols. (21) en que se evaluó la respuesta de 14 pacientes con DBS, de los cuales 13 eran pacientes pediátricos al momento de la cirugía. En esta serie se incluyeron pacientes con distonías focales y generalizadas, distonías primarias y secundarias, con un promedio global de disminución de puntaje en la escala BFMDRS de $62\% \pm 8.4\%$ a los 6 meses de seguimiento y en el último control clínico (rango 2 a 61.5 meses). No se realizó medición de escala de distonía al año de la cirugía y no se realizó análisis diferenciado según la etiología de distonía.

Otro estudio (32) analizó retrospectivamente la respuesta de 8 pacientes; en este grupo se incluyeron 6 pacientes con distonía primaria y 2 con distonía secundaria. Se reportó una disminución de la severidad de distonía al año de seguimiento de 61.9% y 28.7% respectivamente. Dos de estos 8 pacientes tenían 21 años al momento de la cirugía.

Olaya y cols. (33) en un estudio similar de cohorte retrospectiva analizó la respuesta de 9 pacientes con distonía secundaria, en este los tiempos de seguimiento fueron muy variable y todos menores a 12 meses (entre 0.5 a 9 meses). Este grupo reportó una disminución de puntaje en la escala BFMDRS de 9.3% al último control clínico.

Unas de las cohortes más recientes y con mayor tiempo de seguimiento es la estudiada por Krause y cols. (26), en ella se analizaron 8 niños entre 7 y 17 años, todos con distonía primaria. Se midieron los resultados de BFDRS previo a la cirugía, al primer año de tratamiento, y en el último control de seguimiento (rango 20 a 156 meses, promedio 58 ± 18 meses). Los resultados

obtenidos indicaron que al año de DBS los pacientes habían reducido en un $54.4\% \pm 8.4\%$ la severidad de la distonía y en un $42.9\% \pm 11.6$ en el último control. Además en esta serie se reportan efectos adversos en dos pacientes, un paciente presentó dislocación de electrodo y otro del generador de pulso, ambos requiriendo intervención quirúrgica.

No existen estudios chilenos ni latinoamericanos de respuesta de DBS en distonía en pacientes pediátricos.

En resumen, los estudios en niños a la fecha han incluido pacientes con diferentes etiologías de distonía, diferentes edades y diferentes tiempos de seguimiento, haciendo difícil la generalización de sus resultados clínicos.

2. SOLUCIÓN E INVESTIGACIÓN

2.1.SOLUCIÓN PROPUESTA Y ESCENARIOS DE APLICABILIDAD

El estimulador cerebral profundo es un procedimiento relativamente caro, especialmente por el costo del dispositivo, que actualmente tiene un valor aproximado US\$35.000. Esto, hace que sea una intervención de difícil acceso.

Desde Noviembre del año 2018, este dispositivo de Neuromodulación es incorporado a las garantías de la Ley Ricarte Soto para pacientes con distonía generalizada de cualquier edad. El contar con esta garantía de salud financiada por el estado ha permitido beneficiar a más de 40 pacientes a nivel nacional, y ha convertido a Chile en uno de los países con más experiencia en esta cirugía en Latinoamérica. Los centros a nivel nacional que realizan esta intervención son a nivel público: Hospital Clínico San Borja Arriarán y Hospital Van Buren y a nivel privado: Clínica las Condes y Clínica Dávila.

Al día de hoy, se han operado en Chile 43 pacientes con distonía (36 pacientes bajo la Ley Ricarte Soto y 7 pacientes autofinanciados, previos a la promulgación de esta Ley). De estos pacientes, 32 han sido intervenidos en el Hospital San Borja Arriarán. Del total de pacientes de este establecimiento, 15 corresponden a pacientes menores de 18 años.

A través de este proyecto, buscamos describir la variación de severidad de la distonía posterior a la DBS en pacientes pediátricos al año de seguimiento operados en el Hospital San Borja Arriarán, mediante un estudio de cohorte retrospectivo con los pacientes que ya han sido intervenidos y prospectiva con los nuevos pacientes que reciban esta terapia.

La realización de este estudio nos entregará información acerca de la respuesta en niños a este tratamiento, describir que características tienen los pacientes que se benefician y de los efectos adversos más reportados en este grupo específico de edad.

Este proyecto se justifica por su factibilidad, ya que los pacientes que se someten a la cirugía son siempre seguidos en el mismo centro, por lo que la información de su evolución será de fácil

acceso con buena calidad de los datos. El Hospital Clínico San Borja Arriarán es centro de referencia nacional para el tratamiento de distonía generalizada en niños, siendo el centro con más experiencia del país en este tema. Además, los diferentes profesionales encargados de la intervención y seguimiento de este centro son un equipo consolidado, que se mantiene sin variaciones desde el inicio de este proyecto. Los pacientes, al poseer un dispositivo que sólo puede ser regulado por su tratante con un programador específico, son pacientes cautivos que no pueden continuar sus controles en otros centros.

La realización de este estudio es novedosa y relevante, ya que es el primer trabajo en Latinoamérica y de pocos en el mundo que estudia pacientes pediátricos con DBS, la muestra es mayor a la que presentan estudios previos y gracias a que son pacientes que se controlan en el centro de referencia podemos tener un seguimiento estricto y completo de ellos.

Adicionalmente, este trabajo contribuye a evaluar en forma sistemática e independiente una alternativa de tratamiento de una enfermedad que no cuenta con terapias efectivas a la actualidad. Si se convierte en una alternativa válida, permitirá mejorar la calidad de vida de pacientes pediátricos con distonía generalizada. Si por el contrario, se demuestra que no es un tratamiento eficaz para estos pacientes, contribuirá a evitar una desapropiada destinación de recursos para esta patología en los pacientes estudiados y permitirá el desarrollo de la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas.

De esta manera, permitirá establecer en mejor manera el pronóstico de los pacientes con DBS sometidos a esta intervención e incluso identificar a algún subgrupo que se pueda beneficiar.

2.2.PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Nuestra pregunta de investigación busca responder la siguiente incertidumbre que existe en el tratamiento de la distonía generalizada con DBS en pacientes pediátricos. ¿Cuál es la variación en la severidad de distonía en pacientes pediátricos con distonía generalizada tratados con DBS al año de seguimiento?

2.3.HIPÓTESIS O SUPUESTOS DE INVESTIGACIÓN

Para nuestro objetivo primario, el presente estudio está diseñado para probar la hipótesis de que los pacientes pediátricos (<18 años) con distonía generalizada presentan disminución en escala severidad de distonía BFMDRS posterior a instalación de DBS a los 12 meses de tratamiento.

Adicionalmente, en relación con nuestro objetivo secundario, nuestro supuesto es que la mayor respuesta en disminución porcentual de severidad de distonía se observa en pacientes con distonía de origen primario, en comparación con el grupo de pacientes con distonía secundaria.

2.4.OBJETIVOS

2.4.1.OBJETIVO GENERAL

Nuestro objetivo general de efectividad es determinar si la Estimulación Cerebral Profunda es una terapia que logra disminuir el puntaje en escala de severidad de distonía (BFMDRS) pre-DBS y post 12 meses de DBS en pacientes pediátricos con distonía generalizada operados en HCSBA, evaluando su eficacia en este grupo de pacientes.

El objetivo general de seguridad es describir las complicaciones médicas o quirúrgicas que presenten los pacientes con distonía generalizada intervenidos con DBS en el primer año de seguimiento.

2.4.2.OBJETIVOS ESPECIFICOS

Nuestros objetivos secundarios son:

1. Describir la variación en escala de severidad de distonía BFMDRS en distonía primaria
2. Describir la variación en escala de severidad de distonía BFMDRS en distonía secundaria.

3. METODOLOGÍA, ÉTICA Y PLANIFICACIÓN

3.1.METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTOS

Diseño

Se realizará un estudio de cohorte ambispectivo, en el que se incluirán los pacientes que ya han sido operados con Estimulador Cerebral Profundo, desde el año 2017 a la actualidad, y adicionalmente se irán incluyendo en forma prospectiva los nuevos pacientes que someterán a la intervención. La ventaja de este diseño es que considera la importante cohorte de pacientes con DBS operados en el Hospital San Borja Arriarán y adiciona la experiencia de los nuevos pacientes que se van sometiendo a esta cirugía. Al ser un procedimiento para una enfermedad poco frecuente, describir la cohorte de pacientes retrospectiva y prospectivamente logrará describir la evolución de un número considerable de pacientes.

Participantes

Los pacientes serán reclutados cuando estén programados para cirugía de Estimulación Cerebral Profunda en el HCSBA. Al momento de planificarse la intervención, el equipo de investigación se

contactará con los padres o tutores de los pacientes en consultas preoperatorias para informarles sobre el estudio e invitarlos a participar.

Para la selección de paciente se utilizarán los siguientes criterios de inclusión:

- Paciente con distonía generalizada diagnosticada por un neurólogo infantil programado para cirugía de estimulación cerebral profunda.
- Edad menor a 18 años
- Que cuente con medición de la severidad de la distonía mediante escala BFMDRS previo a la cirugía (y después de un año de seguimiento en el caso de los pacientes operados antes del último año del inicio de este estudio).

Se excluirán a aquellos pacientes hayan recibido tratamientos quirúrgicos previos para el manejo de la distonía (ejemplo: palidotomía), que sean mayores de 18 años y que no cuenten con Escala de Severidad de Distonía (BFMDRS) basal previo a la cirugía.

Una vez seleccionados los pacientes, antes de la inscripción en este registro, una persona del estudio se contactará con los padres para una explicación completa del proyecto y se le dará la oportunidad de revisar el formulario de consentimiento, el cuales firmarán si están de acuerdo en todos sus puntos. Además se solicitará asentimiento a los menores para participar.

Los pacientes inscritos no incurrirán en gastos adicionales por su participación en el registro. Todos los procedimientos y exámenes asociados con la participación son parte de su atención clínica. No se ofrece compensación a los sujetos por su participación.

Posteriormente se realizará caracterización epidemiológica de cada uno de ellos utilizando información de registros clínicos, incluyendo datos relacionados con los antecedentes clínicos del paciente, la cirugía de implante inicial y las complicaciones, y las escalas de calificación de referencia. Los datos recopilados para este evento incluyen, entre otros:

Formulario de Antecedentes Clínicos:

- Datos demográficos (fecha de nacimiento, sexo)
- Etiología (causa)
- Edad de inicio de distonía

Formulario de cirugía de implantes:

- Fecha de la cirugía de implante inicial
- Información del dispositivo (fabricante, objetivos, ubicaciones)
- Antibióticos perioperatorios

Formulario de Eventos adversos:

- Tipo de evento adverso
- Fecha de evento adverso

Formulario de contacto clínico:

- Escala BFMDRS

Definición de evento adverso: Un evento adverso (EA) generalmente se define como cualquier diagnóstico, síntoma, signo (incluido un resultado de laboratorio anormal), síndrome o enfermedad desfavorable y no intencionado que ocurre durante el estudio, habiendo estado ausente al inicio del estudio, o si presente al inicio, parece empeorar (36). Los eventos adversos deben registrarse independientemente de su relación con la intervención del estudio.

Plan de recolección de datos.

El presente estudio incluye como outcome primario (o variable dependiente) la variación de severidad de distonía en pacientes pre y post DBS y como variable independiente el tipo de distonía: primaria o secundaria. Para recopilar información acerca la variable dependiente se utilizará la escala de severidad de distonía de Burke-Fahn-Mardsen (BFMDRS) previamente descrita. Esta escala será medida en cada paciente por un neurólogo del equipo en cada control pre y post operatorio; los valores de ésta pueden ir de 0 a 120 puntos, donde 0 puntos corresponde a la ausencia de distonía y 120 al puntaje máximo con distonía en todas las regiones evaluadas y en nivel severo.

En el caso de los pacientes evaluados en forma retrospectiva, los valores de la escala BFMDRS en se obtendrán de registros médicos de cada paciente. Esta evaluación se realiza habitualmente en forma mensual y queda registrado en la ficha clínica. Serán evaluados para este trabajo los valores obtenidos por cada paciente previo a la cirugía y en el control clínico a 12 meses posterior a la intervención. En los pacientes incorporados en forma prospectiva, igualmente, se realizará la escala en cada control y para este estudio se considerarán los puntajes de los controles previo a la intervención y 12 meses postcirugía.

Todos los pacientes se citarán a control clínico a los 3,6 y 12 meses desde instalación del DBS para realización de escala BFMDRS (Fig.1). Los pacientes tendrán agendados sus controles desde su alta hospitalaria y adicionalmente serán contactados en forma telefónica por la enfermera coordinadora del programa para confirmar su asistencia. Para aquellos pacientes que no son de la Región Metropolitana, se coordinará con su hospital de base el traslado en ambulancia para sus controles en caso de que no pueda viajar en forma autónoma.

En cada control los pacientes serán evaluados por el neurocirujano a cargo de la cirugía, neurólogo infantil tratante en un box de atención médica en el Servicio de Neuropsiquiatría Infantil del HCSBA. Siempre los pacientes estarán acompañados por sus padres o tutores. Se realizará la escala de severidad de distonía de BFMDRS, adicionalmente se preguntará a los padres y menores acerca posibles efectos adversos y/o complicaciones quirúrgicas relacionados con la intervención.

Los datos serán almacenados en Redcap (Research Electronic Data Capture), software de captura de datos electrónicos y metodología de flujo de trabajo para diseñar bases de datos de investigación de ensayos clínicos e investigación. Cada miembro del equipo de investigación tendrá su contraseña para el ingreso de datos.

Análisis de datos

Se analizará el cambio en el puntaje de la escala BFMDRS en el grupo completo de pacientes con distonía generalizada posterior a 12 meses de tratamiento con estimulador cerebral profundo. Adicionalmente, se analizará la respuesta de acuerdo con los dos grupos etiológicos: distonías primarias y secundarias.

Se describirán las variables epidemiológicas con medianas (p25-p75). El outcome primario será el puntaje en escala de distonía BFMDRS.

En un inicio por contar actualmente con una muestra limitada de 15 pacientes, se realizará un estudio descriptivo, en el que se describirán los cambios en la escala BFMDRS en mediana y percentiles 25-75 en dos tiempos, pre-DBS y post-DBS tanto en el grupo total, como en el caso de pacientes con distonías primarias o secundarias. Además se describirán los efectos adversos o complicaciones relacionados con la cirugía.

Una vez que tengamos una muestra de 20 o más pacientes, se analizará el cambio en puntaje de BFMDRS pre y posterior a 12 meses desde DBS. Se utilizará el test no paramétrico Wilcoxon signed rank test, que compara variables continuas en individuos dependientes (distintas medidas tomadas en diferentes tiempos en los mismos individuos). La misma prueba se utilizará en un análisis secundario con subcategoría según la etiología de los pacientes (distonía primaria o secundaria). Se considerará un p value significativo bajo 0.05. Los análisis serán realizados con el software R studio (Version 1.3.959; R studio, Boston, Massachusetts).

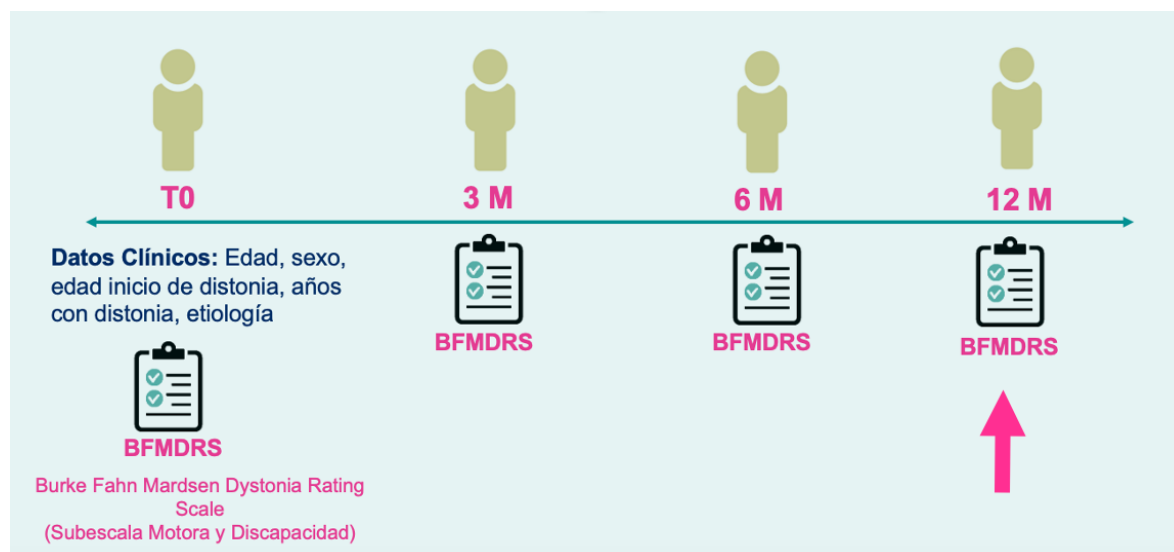


Fig.1 Resumen de protocolo de recolección de datos.

3.2. ANÁLISIS DE LAS IMPLICANCIAS ÉTICAS

Se obtendrá el consentimiento y asentimiento informado correspondiente, en el que se garantiza explícitamente la confidencialidad de los datos individuales obtenidos de la ficha clínica y de los análisis producto de la investigación.

Este estudio se realizará en conformidad con el protocolo, la buena práctica clínica (GCP) y todas las leyes y normas aplicables de Chile. Antes del inicio del estudio, se contará con la aprobación del Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Central.

3.2.1. ANÁLISIS DE RIESGO-BENEFICIO

La ponderación de los riesgos e inconvenientes frente al beneficio previsto para los sujetos del estudio y la sociedad respalda la instalación de DBS. Actualmente el dispositivo de estimulación cerebral profunda cuenta con una relación de eficacia/seguridad que la constituye como una opción segura de tratamiento (32, 33). Existen casos que muestran una mejoría clínica significativa con el dispositivo de estimulación cerebral profunda, observándose que pueden llegar a restaurar el funcionamiento normal o casi normal y evitar los costos físicos y emocionales de un período prolongado de disminución del funcionamiento físico y social (17). El riesgo más frecuente de la intervención es la infección del sistema, reportada hasta en un 6% en pacientes adultos (11), sin embargo es una condición tratable con terapia antibiótica o retiro del estimulador.

Entre los riesgos del estudio, el control puede requerir más tiempo y atención que el tratamiento estándar, lo cual incluye más visitas al centro del estudio o estadías más prolongadas en el hospital en cada control.

Entre los beneficios del estudio Los ensayos clínicos bien diseñados y bien ejecutados le brindan beneficios y, a la vez, le permiten ayudar a otros al contribuir al conocimiento de nuevos tratamientos o procedimientos.

Usted tiene acceso a tratamientos en investigación nuevos antes de que estén disponibles para un público más amplio.

Recibe atención médica periódica y cuidadosa de parte de un equipo de investigación que incluye médicos y otros profesionales de la atención médica

Los sujetos que participen en el registro no podrán beneficiarse de su participación. Sin embargo, los datos recopilados como parte del registro pueden beneficiar a otros.

3.2.2. RESGUARDO DE LA CONFIDENCIALIDAD

Toda la información del paciente se almacenará en Redcap (Research Electronic Data Capture), software de captura de datos electrónicos que la Dirección de Innovación de la Facultad de Medicina dispone para estos fines, y se mantendrá estrictamente confidencial. A los pacientes se les asignará un número de identificación de prueba único para garantizar el anonimato. Estos números de identificación corresponderán a los datos de asignación en archivos electrónicos seguros. El equipo de investigación recibirá instrucciones para almacenar cualquier información del paciente que contenga nombres u otros identificadores personales por separado e identificados con su número de identificación. Los investigadores protegerán todas las bases de datos locales a través de sistemas de acceso protegidos por contraseña. La información médica de los individuos, obtenida como resultado de este estudio, es confidencial y se prohíbe su divulgación a terceros, excepto en el siguiente caso: se puede proporcionar la información médica al médico personal del sujeto u otro personal médico apropiado responsable del bienestar del sujeto.

3.2.3. CONSENTIMIENTO/ASENTIMIENTO INFORMADO

Para el enrolamiento de los individuos se obtendrá el consentimiento y asentimiento informado correspondiente, en el que se garantiza explícitamente la confidencialidad de los datos

individuales obtenidos de la ficha clínica y de los análisis producto de la investigación. Se garantiza también el derecho del individuo de retirarse del estudio sin mediar explicación alguna y sin consecuencias en el momento que lo decida. Adicionalmente, se asegura que los datos no tendrán aplicación en otro proyecto o por personas ajenas al presente estudio.

3.2.4. AUTORIZACIONES INSTITUCIONALES REQUERIDAS

Comité de Ética Servicio de Salud Metropolitano Central. Órgano que depende administrativamente de la Dirección del Servicio, su función principal es evaluar los protocolos de investigación que involucren seres humanos. La aprobación de dichos protocolos, estará fundamentada en el análisis científico, metodológico y ético de ellos. El comité orienta su accionar en concordancia con las disposiciones legales y éticas vigentes tanto nacionales como internacionales.

Hospital San Borja Arriarán. Hospital con uno de los Servicios de Neurología Infantil más importantes del país y centro de referencia nacional para patologías neurológicas de alta complejidad en niños, cuenta con servicios de atención ambulatoria y de hospitalización (16 camas), lo que permite la internación de pacientes en caso necesario. Cuenta con oficinas, biblioteca, salas de reuniones, sala de toma de muestras, computadores, acceso a internet y un sistema electrónico de registro de pacientes (FLORENCE) donde cada profesional tiene una clave de ingreso que protege la confidencialidad de la información de los pacientes. Adicionalmente el HCSBA es el único hospital público de la Región Metropolitana que realiza la instalación de Estimulador Cerebral Profundo y prestador de la Ley Ricarte Soto para la garantía de Estimulador Cerebral Profundo para pacientes con distonía generalizada.

Facultad de Medicina Universidad de Chile. El Hospital San Borja Arriarán corresponde a un campus clínico de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, investigadores de este estudio son académicos de la universidad y los investigadores en formación son estudiantes de esta institución.

3.3. PLAN DE TRABAJO

Objetivo Específico	Actividad	AÑO 1												AÑO 2											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Preparación	Presentación al Comité de Ética																								
	Compra de insumos																								
	Capacitación evaluadores																								

4. RESULTADOS, IMPLEMENTACIÓN Y DIFUSIÓN

4.1.IMPLEMENTACIÓN DEL(LOS) PRODUCTO(S) ESPERADO(S)

4.1.1. RESULTADOS Y/O PRODUCTOS ESPERADOS

Nombre del resultado/producto	Ingresar una breve descripción del resultado/producto
Resultado de Producción Científica <i>“Estimulación Cerebral Profunda en pacientes pediátricos con distonía generalizada. Estudio de cohorte”</i> .	Se trabajará desde el comienzo del proyecto en la publicación del protocolo de investigación propuesto en este proyecto, ya que constituye un trabajo científico relevante que aportará con evidencia acerca este tratamiento.
Guías clínicas “Manejo de Distonía Generalizada en niños” para neurólogos infantiles	Desarrollo de guías clínicas sobre el tratamiento de distonía generalizada en niños a nivel nacional.

4.1.2. IMPLEMENTACIÓN DE EL(LOS) PRODUCTO(S) ESPERADO(S)

La implementación de los resultados se obtendrá a través de la confección de un artículo científico que expondrá la evolución de los pacientes pediátricos con distonía generalizada tratados con DBS. El equipo de investigación se encargará elaboración del manuscrito y envió a revista científica. Además se encargará de otras actividades de difusión como presentación en congresos nacionales e internacionales.

La elaboración de las guías clínicas “Manejo de Distonía Generalizada en niños” será realizada por el equipo de investigación, en conjunto con los miembros del comité de expertos del Ministerio de Salud de Chile. Se considerará la evidencia demostrada en este trabajo de investigación, de otros a nivel mundial y la opinión de expertos participantes.

4.2.ACTIVIDADES DE DIFUSIÓN

- Presentaciones en congresos y simposios de Neurología Infantil y Neurocirugía, especialmente de movimientos anormales
- Presentaciones periódicas en docencia (seminarios) en la formación de especialidad de Neurología Infantil y Neurocirugía
- Publicación en revistas nacionales e internacionales.
- Reuniones clínicas multidisciplinarias y docentes del Servicio de Neuropsiquiatría Infantil y Neurocirugía

5. CAPACIDAD DE GESTIÓN Y ASOCIATIVIDAD

5.2.CAPACIDAD DE GESTIÓN

NOMBRE	INSTITUCIÓN	PROFESIÓN	CARGO EN EL PROYECTO	Funciones y Capacidades Críticas que aportará al proyecto	% dedicación Mensual (calculado en base a 180hrs. mensuales)	\$/HH
EQUIPO DE INVESTIGACIÓN						
Daniela Muñoz	Universidad de Chile/ Hospital San Borja	Neuróloga Infantil	Director	Dirección del proyecto y supervisión de actividades técnicas y financieras	20%	6000
David Aguirre	Universidad de Chile/ Hospital San Borja	Neurocirujano	Director Alterno	Apoyo en la dirección del proyecto y supervisión del equipo.	20%	6000
Mónica Troncoso	Universidad de Chile/ Hospital San Borja	Neuróloga Infantil	Investigador	Encargada de evaluación de pacientes, análisis y reporte de resultados.	15%	6000
Maria Jose Hidalgo	Universidad de Chile/ Hospital San Borja	Neuróloga Infantil	Investigador	Encargada de evaluación de pacientes, análisis y reporte de resultados.	15%	6000
Daniela Vera	Universidad de Chile	Enfermera	Investigador	Encargada de contactar y citar pacientes oportunamente , gestionar traslados	70%	5000

Daniela Rivas	Universidad de Chile/ Hospital San Borja	Médico Cirujano	Investigador en formación	Encargada de búsqueda bibliográfica y redacción de informes de avance	10%	-
Raul Castillo	Universidad de Chile	Estudiante de Medicina	Investigador en formación	Encargada de búsqueda bibliográfica y redacción de informes de avance	10%	-
PERSONAL TÉCNICO DE APOYO						
Hugo Sáez	Hospital San Borja	Técnico de enfermería	Personal Técnico de Apoyo	Apoyo instancia de evaluación clínica de pacientes, traslados	50%	3500
PERSONAL ADMINISTRATIVO						
Patricia Ayala	Universidad de Chile	Administrativo	Administrativo	Apoyo en gestión financiera de fondo concursable y administrativa	50%	5000

Porcentaje de Dedicación mensual en otros Proyectos				
CARGO EN EL PROYECTO	NOMBRE	2021	2022	2023
Director	Daniela Muñoz	20% de Dedicación	20% de Dedicación	20% de Dedicación
Director Alterno	David Aguirre	20% de Dedicación	20% de Dedicación	20% de Dedicación
Investigador	Mónica Troncoso	15% de Dedicación	15% de Dedicación	15% de Dedicación
Investigador	María José Hidalgo	15% de Dedicación	15% de Dedicación	15% de Dedicación

El resto del equipo investigador no participa de otros proyectos de investigación.

5.3.ANTECEDENTES CURRICULARES DEL EQUIPO DE INVESTIGACIÓN

Investigación Científica y Tecnológica

Nombre / RUT	Institución	Cargo en el proyecto	Antecedentes Curriculares
Daniela Muñoz	Universidad de Chile/ Hospital San Borja	Director	Neuróloga Infantil. Especialista en Trastornos del Movimientos Servicio de Neuropsiquiatría Infantil Hospital Clínico San Borja Arriarán Profesor Asistente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile
David Aguirre	Universidad de Chile/ Hospital San Borja	Director Alterno	Neurocirujano Estereotáctico & Funcional Jefe Programas de Neuromodulación & Neurocirugía Funcional Hospital Clínico San Borja Arriarán Profesor Asistente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Mónica Troncoso	Universidad de Chile/ Hospital San Borja	Neuróloga Infantil	Neuróloga Infantil. Especialista en Trastornos del Movimientos Servicio de Neuropsiquiatría Infantil Hospital Clínico San Borja Arriarán Profesor Asistente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Maria Jose Hidalgo	Universidad de Chile/ Hospital San Borja	Neuróloga Infantil	Neuróloga Infantil. Especialista en Trastornos del Movimientos Servicio de Neuropsiquiatría Infantil Hospital Clínico San Borja Arriarán Profesor Asistente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Daniela Vera	Universidad de Chile	Enfermera	Enfermera Servicio de Neuropsiquiatría Infantil Hospital Clínico San Borja Arriarán
Daniela Rivas	Universidad de Chile/ Hospital San Borja	Médico Cirujano	Residente de Neurología Infantil. Servicio de Neuropsiquiatría Infantil Hospital Clínico San Borja Arriarán Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Raul Castillo	Universidad de Chile	Estudiante de Medicina	Estudiante de V año de Medicina Facultad de Medicina, Universidad de Chile

5.4.PARTICIPACION DE INVESTIGADORES EN FORMACIÓN

El servicio de Neuropsiquiatría infantil es centro de derivación de enfermedades neurológicas de alta complejidad, además es centro formador perteneciente a la facultad de medicina Universidad de Chile de alumnos de pre y posgrado que se encuentran en formación en medicina, fonoaudiología, psicología, neurología infantil, psiquiatría infantil, neurología adulto y neurocirugía.

Este proyecto cuenta con la participación de dos Investigadores en formación, una residente de Neurología Infantil y un alumno de Medicina de V año de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Investigación Científica y Tecnológica

Nombre / RUT	Institución	Cargo en el proyecto	Antecedentes Curriculares
Daniela Rivas	Universidad de Chile/ Hospital San Borja	Investigador en formación	Residente de Neurología Infantil. Servicio de Neuropsiquiatría Infantil Hospital Clínico San Borja Arriarán Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Raul Castillo	Universidad de Chile	Investigador en formación	Estudiante de V año de Medicina Facultad de Medicina, Universidad de Chile

5.5.ASOCIATIVIDAD

Hospital San Borja Arriarán: uno de los hospitales públicos que lidera la formación de neurólogos infantiles en Chile y se ha convertido en el referente nacional para el tratamiento quirúrgico de la distonía. Por sus características y su compromiso tanto con la asistencia como con la academia en la neurocirugía y neurología, este hospital es único para la realización de este proyecto. Participará en todo el desarrollo del producto, ya que el registro de datos y seguimiento de los pacientes será realizado en este centro. Este hospital contribuirá en la difusión de los resultados del proyecto.

Instituto de Neurociencia Biomédica (BNI, por sus siglas en inglés) Facultad de Medicina. Universidad de Chile: El Instituto de Neurociencia Biomédica (BNI) tiene como principal objetivo la generación de conocimiento en el área de la Neurociencia básica de frontera, junto con apoyar la investigación clínica del cerebro, la educación, la innovación y desarrollo de tecnologías aplicadas a nuevos diagnósticos y terapias contra enfermedades neurodegenerativas y neurológicas. Para el equipo de investigación, la alianza con BNI es oportuna, ya que participará en la difusión del proyecto, lo cual es tremendamente relevante, ya que es un instituto altamente valorado por la comunidad científica y por la población general, debido a sus constantes actividades de extensión.

**FORMULARIO DE ESPECIFICACIONES TECNICAS PARA PROYECTOS QUE
CREARÁN, UTILIZARÁN O ADAPTARÁN INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN**

1. TIPO DE INSTRUMENTOS A UTILIZAR

El proyecto contempla el uso de:		
	Instrumento(s) utilizado(s) anteriormente y validado(s) en Chile, de uso habitual y en población general.	
X	Instrumento(s) utilizado(s) anteriormente, que se adaptará(n) o validará(n) en Chile o se enfocará(n) hacia nuevas poblaciones objetivo.	
	Instrumento nuevo a crear por el proyecto.	
En el caso de utilizar instrumentos existentes:		
Contempla Derechos de Uso (<i>Copy Rights</i>) <i>(Si su respuesta es positiva, indique valor unitario en pesos chilenos)</i>	SI	NO
		X

2. INSTRUMENTOS A UTILIZAR, METODOLOGÍA CUANTITATIVA

TABLA INFORMACIÓN TÉCNICA GENERAL SOBRE INSTRUMENTOS CUANTITATIVOS	
INSTRUMENTOS UTILIZADOS ANTERIORMENTE	
Confiabilidad (valores reportados y estadístico del cálculo)	En análisis
Validez (Contenido, criterio y constructo. Según información disponible y estadígrafos del caso: % de la varianza explicada y factores o componentes, correlación inter-jueces, re-test, concurrencia, % del dominio, estructura, etc.)	En análisis
Referencias de utilizaciones previas del instrumento	
Escala de Medición (tipo) y puntuaciones que proporciona (rango)	Numérica, continua, de 1-120
Normas y población normativa	
Estandarización (Condiciones de uso – auto-aplicado, por encuestador, otro – y personal idóneo al mismo)	No
Traducción (si se requiere)	No
Adaptación lingüística (al español chileno)	No
Adaptación Semántica (a los usos culturales de la población objetivo)	No
Piloteo en población equivalente a la objetivo	No
Traducción Inversa (<i>Backtranslation</i>)	No
Acuerdo de los Autores a la versión generada	No aplica
Estandarización (formulación/traducción de manuales y condiciones de uso)	No
INSTRUMENTOS NUEVOS A CREAR POR EL PROYECTO <i>Señale nivel de avance y etapas en desarrollo.</i>	

Definición de constructos	
Operacionalización de constructos	
Formulación de Ítems	
Validez de constructos y dimensiones que mediría (Dimensiones/ Variables y Dominio)	
Referencias de utilizaciones de instrumentos similares en el caso de creación	
Establecimiento de puntuaciones y clasificaciones	
Piloteo en población equivalente a la objetivo	
Estandarización (formulación/traducción de manuales y condiciones de uso)	
Incorpore en este cuadro información complementaria que desee agregar. Incorpore la referencia bibliográfica más relevante (no más de 3) sobre la construcción del instrumento, validación y/o estudio de propiedades psicométricas en población pertinente al estudio.	

3. INSTRUMENTOS A UTILIZAR, METODOLOGÍA CUALITATIVA

TABLA INFORMACIÓN TÉCNICA GENERAL SOBRE INSTRUMENTOS CUALITATIVOS.	
Nivel de aplicación (individual/colectivo) y estructura de preguntas (abiertas, temáticas, en profundidad, etc.)	
Técnica a la que responderá (entrevista, <i>focus group</i> , grupo de discusión, etc.)	
Estandarización (Condiciones de uso como requisitos de aplicación por personal especialmente calificado u otros)	
Incorpore ejemplos de tipo de preguntas que incluirá el instrumento relacionadas con el objetivo del estudio (no más de 6)	
Incorpore en este cuadro información complementaria que desee agregar. Incorpore la referencia bibliográfica más relevante (no más de 3) sobre la construcción del instrumento, validación y/o estudio de propiedades psicométricas en población pertinente al estudio.	

Bibliografia

1. Grütz K, Klein C. Dystonia updates: definition, nomenclature, clinical classification, and etiology. *J Neural Transm.* 2021 Apr;128(4):395–404.
2. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VSC, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update: Dystonia: Phenomenology and classification. *Mov Disord.* 2013 Jun 15;28(7):863–73.
3. Phukan J, Albanese A, Gasser T, Warner T. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2011 Dec;10(12):1074–85.
4. Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: A systematic review and meta-analysis: Prevalence of Dystonia. *Mov Disord.* 2012 Dec;27(14):1789–96.
5. Roubertie A, Mariani LL, Fernandez-Alvarez E, Doummar D, Roze E. Treatment for dystonia in childhood: Treatment for dystonia in childhood. *Eur J Neurol.* 2012 Oct;19(10):1292–9.
6. Lumsden DE, Kaminska M, Tomlin S, Lin J-P. Medication use in childhood dystonia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016 Jul;20(4):625–9.
7. Koy A, Lin J-P, Sanger TD, Marks WA, Mink JW, Timmermann L. Advances in management of movement disorders in children. *Lancet Neurol.* 2016 Jun;15(7):719–35.
8. Hale AT, Monsour MA, Rolston JD, Naftel RP, Englot DJ. Deep brain stimulation in pediatric dystonia: a systematic review. *Neurosurg Rev.* 2020 Jun;43(3):873–80.
9. Cif L, Coubes P. Historical developments in children's deep brain stimulation. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017 Jan;21(1):109–17.
10. Montuno MA, Kohner AB, Foote KD, Okun MS. An Algorithm for Management of Deep Brain Stimulation Battery Replacements: Devising a Web-Based Battery Estimator and Clinical Symptom Approach: DBS BATTERY ESTIMATOR. *Neuromodulation Technol Neural Interface.* 2013 Mar;16(2):147–53.
11. Weaver FM. Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2009 Jan 7;301(1):63.
12. Filali M, Hutchison WD, Palter VN, Lozano AM, Dostrovsky JO. Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Exp Brain Res.* 2004 Jun 1;156(3):274–81.
13. Chiken S, Nambu A. Disrupting neuronal transmission: mechanism of DBS? *Front Syst Neurosci* [Internet]. 2014 Mar 14 [cited 2021 Nov 4];8. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnsys.2014.00033/abstract>

14. Valldeoriola F, Regidor I, Minguez-Castellanos A, Lezcano E, Garcia-Ruiz P, Rojo A, et al. Efficacy and safety of pallidal stimulation in primary dystonia: results of the Spanish multicentric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Jan 1;81(1):65–9.
15. Cif L, Vasques X, Gonzalez V, Ravel P, Biolsi B, Collod-Beroud G, et al. Long-term follow-up of DYT1 dystonia patients treated by deep brain stimulation: An open-label study: Clinical Course of DYT1 Dystonia with DBS. *Mov Disord*. 2010 Feb 15;25(3):289–99.
16. Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, Müller J, Kühn AA, Schneider G-H, et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2012 Dec;11(12):1029–38.
17. Bruggemann N, Kuhn A, Schneider SA, Kamm C, Wolters A, Krause P, et al. Short- and long-term outcome of chronic pallidal neurostimulation in monogenic isolated dystonia. *Neurology*. 2015 Mar 3;84(9):895–903.
18. Rocha H, Linhares P, Chamadoira C, Rosas MJ, Vaz R. Early deep brain stimulation in patients with myoclonus-dystonia syndrome. *J Clin Neurosci*. 2016 May;27:17–21.
19. Gruber D, Kühn AA, Schoenecker T, Kivi A, Trottenberg T, Hoffmann K-T, et al. Pallidal and thalamic deep brain stimulation in myoclonus-dystonia. *Mov Disord*. 2010 Aug 15;25(11):1733–43.
20. Miyagi Y, Koike Y. Tolerance of early pallidal stimulation in pediatric generalized dystonia: Report of 2 cases. *J Neurosurg Pediatr*. 2013 Nov;12(5):476–82.
21. Petrossian MT, Paul LR, Mulhaupt-Buell TJ, Eckhardt C, Hayes MT, Duhaime A-C, et al. Pallidal deep brain stimulation for dystonia: a case series. *J Neurosurg Pediatr*. 2013 Dec;12(6):582–7.
22. Macerollo A, Deuschl G. Deep brain stimulation for tardive syndromes: Systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2018 Jun;389:55–60.
23. Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 1985;35:73–77.6.
24. Mink JW. Special concerns in defining, studying, and treating dystonia in children. *Mov Disord* 2013;28:921–925. doi:10.1002/mds.25548.
25. Hale AT, Monsour MA, Rolston JD, Naftel RP, Englot DJ. Deep brain stimulation in pediatric dystonia: a systematic review. *Neurosurg Rev*. 2020 Jun;43(3):873–80.
26. Krause P, Lauritsch K, Lipp A, Horn A, Weschke B, Kupsch A, et al. Long-term results of deep brain stimulation in a cohort of eight children with isolated dystonia. *J Neurol*. 2016 Nov;263(11):2319–26.
27. Gimeno H, Tustin K, Selway R, Lin J-P. Beyond the Burke–Fahn–Marsden Dystonia Rating Scale: Deep brain stimulation in childhood secondary dystonia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012 Sep;16(5):501–8.

28. Starr PA, Markun LC, Larson PS, Volz MM, Martin AJ, Ostrem JL. Interventional MRI-guided deep brain stimulation in pediatric dystonia: first experience with the ClearPoint system: Clinical article. *J Neurosurg Pediatr*. 2014 Oct;14(4):400–8.
29. Kühn AA, Krause P, Lauritsch K, Zentner C, Brücke C, Schneider G-H. Early Surgical Treatment in a Case of Myoclonus Dystonia Syndrome. *J Child Neurol*. 2014 Nov;29(11):NP149–50.
30. Lumsden DE, Kaminska M, Gimeno H, Tustin K, Baker L, Perides S, et al. Proportion of life lived with dystonia inversely correlates with response to pallidal deep brain stimulation in both primary and secondary childhood dystonia. *Dev Med Child Neurol*. 2013 Jun;55(6):567–74.
31. Elkaim LM, Alotaibi NM, Sigal A, Alotaibi HM, Lipsman N, Kalia SK, et al. Deep brain stimulation for pediatric dystonia: a meta-analysis with individual participant data. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Jan;61(1):49–56.
32. Ghosh PS, Machado AG, Deogaonkar M, Ghosh D. Deep Brain Stimulation in Children with Dystonia: Experience from a Tertiary Care Center. *Pediatr Neurosurg*. 2012;48(3):146–51.
33. Olaya JE, Christian E, Ferman D, Luc Q, Krieger MD, Sanger TD, et al. Deep brain stimulation in children and young adults with secondary dystonia: the Children’s Hospital Los Angeles experience. *Neurosurg Focus*. 2013 Nov;35(5):E7.
34. Bronte-Stewart H, Taira T, Valldeoriola F, Merello M, Marks WJ, Albanese A, et al. Inclusion and exclusion criteria for DBS in dystonia. *Mov Disord* [Internet]. 2011 Jun [cited 2017 Dec 18];26(S1):S5.
35. Thobois S, Taira T, Comella C, Moro E, Bressman S, Albanese A. Pre-operative evaluations for DBS in dystonia. *Mov Disord*. 2011;26(SUPPL.1):17–26.
36. U.S. Food and Drug Administration Guidance for industry: safety labeling changes - implementation of section 505(o)(4) of the FD&C Act. <https://www.fda.gov/media/116594/download>. Published July 30, 2013. Accessed April 18, 2019.

Anexo 1

Escala de Distonia de Burke Fahn Mardsen

CÁLCULO DE PUNTAJE POR ESCALA

Fecha de evaluación:													
A. ESCALA DE MOVIMIENTO	Po	P	S	T	P	S	T	P	S	T	P	S	T
1. Ojos	0,5												
2. Boca	0,5												
3. Habla y deglución	1												
4. Cuello	0,5												
5. Brazo derecho	1												
6. Brazo izquierdo	1												
7. Tronco	1												
8. Pierna derecha	1												
9. Pierna izquierda	1												
Suma puntaje total E.M	--	--			--	--		--	--		--	--	
B. ESCALA DE DISCAPACIDAD	Puntaje			Puntaje			Puntaje			Puntaje			
1. Habla													
2. Escritura													
3. Alimentación													
4. Comer/tragar													
5. Higiene													
6. Vestirse													
7. Caminar													
Suma puntaje total E.D.													

Po= ponderación/ P= Factor de provocación/ S= Factores de severidad
 $T = Po * P * S$

Suma puntaje total E.M.= $T1+T2+T3+T4+T5+T6+T7+T8+T9$

Suma puntaje total E.D.= $ptj1+ ptj2+ ptj3+ ptj4+ ptj5+ptj6+ptj7$

VALORACIÓN POR ESCALA

A. ESCALA DE MOVIMIENTO			
P. Factor de provocación			
General		Habla y deglución	
	P		P
Sin distonía en reposo o acción.....	0	Ninguno.....	0
Distonía en una acción específica.....	1	Ocasional, cualquiera o ambas.....	1
Distonía en muchas acciones.....	2	Frecuente, en cualquiera.....	2
Distonía en la acción en parte del cuerpo distante, o intermitentemente en reposo.....	3	Frecuente en una y ocasional en la otra.....	3
Distonía presente en reposo.....	4	Frecuente en ambas	4
S. Factores de severidad			
1. Ojos			S
Sin distonía presente.....			0
Ligera: Parpadeo ocasional.....			1
Leve: Parpadeo frecuente sin espasmos prolongados de cierre de ojos			2
Moderado: Espasmos prolongados de cierre de párpado, pero con ojos abiertos la mayor parte del tiempo.....			3
Grave: Espasmos prolongados de cierre de párpado, con los ojos cerrados al menos el 30% del tiempo			4
2. Boca			
Sin distonía presente.....			0
Ligera: Gesticulaciones ocasionales u otros movimientos de la boca (Ej, mandíbula abierta o apretado; movimiento de la lengua).....			1
Leve: Movimiento presente menos del 50% del tiempo.....			2
Movimientos distónicos moderados o contracciones presentes la mayor parte del tiempo			3
Movimientos distónicos severos o contracciones presentes la mayor parte del tiempo.....			4
3. Habla y deglución			
Normal.....			0
Levemente involucrado; habla fácilmente, comprensible o asfixia ocasional.....			1
Algunas dificultades para comprender el habla o asfixia frecuente.....			2
Dificultad marcada para comprender el habla o la incapacidad de tragar alimentos firmes.....			3
Anartria completa o casi completa, o dificultad marcada para tragar alimentos blandos o líquidos			4
4. Cuello			
Sin distonía presente.....			0
Ligera: tirones ocasionales			1
Tortícolis obvia, pero leve.....			2
Tirones moderados			3
Tirones intensos			4
5 y 6. Brazos (D-I)			
Sin distonía presente.....			0
Ligera distonía. Clínicamente insignificante.....			1
Leve: Distonía evidente, pero no incapacitante.....			2
Moderada: Capaz de agarrar, con alguna función manual.....			3
Grave: Sin capacidad de agarrar.....			4

7. Tronco	
Sin distonía presente.....	0
Ligera flexión; clínicamente insignificante.....	1
Flexión definida pero sin interferir con estar de pie o caminar.....	2
Flexión moderada; interfiere con estar de pie o caminar.....	3
Extrema torsión del tronco que impide estar de pie o caminar.....	4
8 y 9. Piernas (D-I)	
Sin distonía presente.....	0
Ligera distonía pero sin causar dificultad; clínicamente insignificante.....	1
Distonía leve: Camina enérgicamente y sin ayuda.....	2
Distonía moderada: Severa dificultad para caminar o requiere ayuda.....	3
Grave: Incapaz de estar de pie o caminar en la pierna involucrada.....	4
B. ESCALA DE DISCAPACIDAD DE DISTONÍA	
1. Habla	Ptj
Normal.....	0
Ligeramente involucrado, de fácil comprensión.....	1
Algunas dificultades para comprender.....	2
Dificultad marcada en la comprensión.....	3
Anartria completa o casi completa.....	4
2. Escritura	
Normal.....	0
Ligera dificultad, pero legible.....	1
Casi ilegible.....	2
Ilegible.....	3
No puede agarrar el lápiz y mantenerlo.....	4
3. Alimentación	
Normal.....	0
Usa trucos; independiente.....	1
Puede alimentarse, pero no corta.....	2
Sólo puede comer con la mano.....	3
Completamente dependiente.....	4
4. Comer/tragar	
Normal.....	0
Ahogo ocasional.....	1
Ahogo frecuente; dificultad al tragar.....	2
Incapaz de tragar alimentos sólidos.....	3
Dificultad marcada al tragar alimentos blandos y líquidos.....	4
5. Higiene	
Normal.....	0
Torpe pero independiente.....	1
Necesita ayuda con algunas actividades.....	2
Necesita ayuda con la mayoría de las actividades.....	3
Necesita ayuda con todas las actividades.....	4