

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES
Guía de Práctica Clínica Enfermedad de Parkinson: tratamiento farmacológico
y quirúrgico

**PREGUNTA 1.- AMANTADINA PARA ENFERMEDAD DE PARKINSON CON FLUCTUACIONES
MOTORAS**

Pregunta solicitada: En personas con enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras, ¿Se debe usar amantadina con levodopa comparado con levodopa?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Parkinson's disease”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsychINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Los resultados se encuentran alojadas en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE). Por lo tanto, al momento de definir la pregunta, la evidencia ya se encontraba clasificada según intervenciones que comparadas.

SÍNTESIS DE EVIDENCIA IDENTIFICADA

Se encontraron 3 revisiones sistemáticas que incluyen 11 estudios pertinentes, todos los cuales corresponden a ensayos controlados aleatorizados.

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Personas con enfermedad de Parkinson (EP) con discinesia

INTERVENCIÓN

Amantadina

COMPARACIÓN

Placebo

DESENLACE (OUTCOME)

Mejoría clínica con escala UPDRS IV (Unified Parkinson's disease rating scale), efectos adversos

Resumen de la evidencia identificada

Se encontraron 3 revisiones sistemáticas que incluyen 11 estudios pertinentes, todos los cuales corresponden a ensayos controlados aleatorizados.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	3 [1-3]
Estudios primarios	11 [4-14]

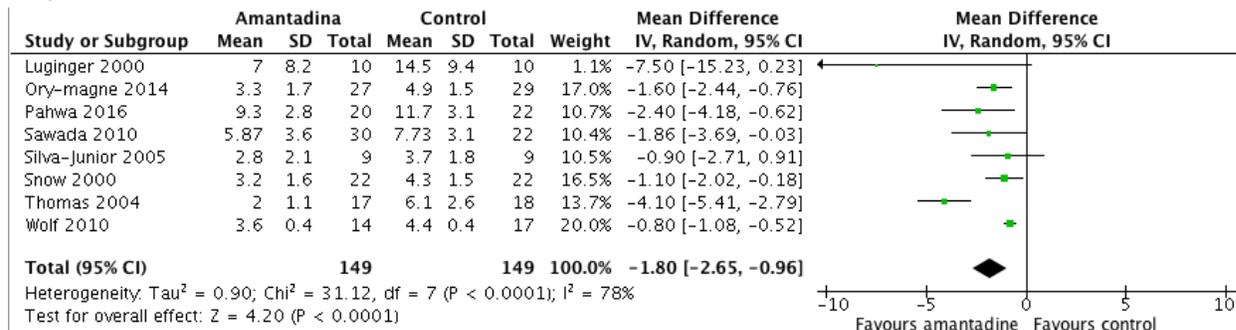
Ver [Link a la pregunta en L-OVE](#)

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia Amantadina para discinesias en Enfermedad de Parkinson. Si bien una de las revisiones sistemáticas identificada incluye todos los estudios primarios relevantes, no entrega los datos de manera óptima para el desenlace mejoría clínica, por lo que se reanalizaron los datos para reconstruir este metanálisis. Se utilizó el estimador del efecto reportado en la revisión para elaborar el desenlace efectos adversos en la tabla.

Metanálisis

Mejoría clínica con escala UPDRS IV



Efectos adversos

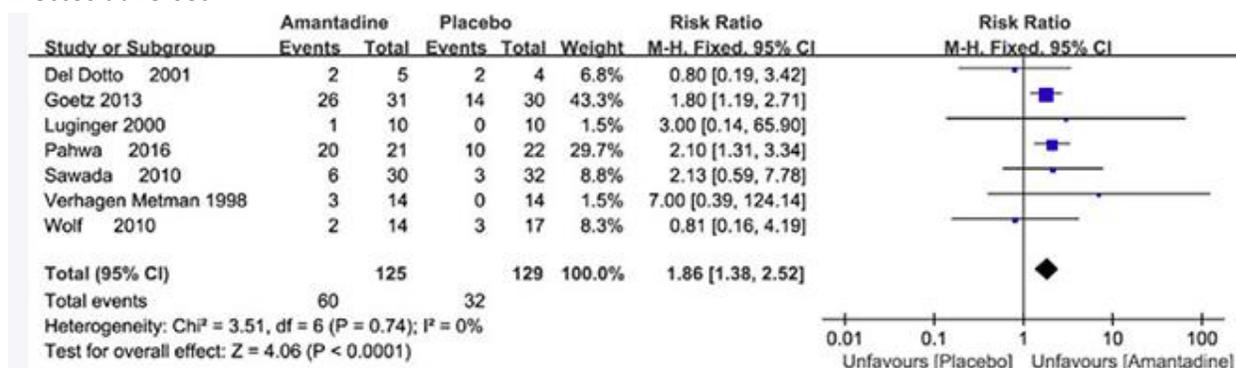


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

Amantadina para enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras						
Pacientes	Enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras					
Intervención	Amantadina (agregada al tratamiento con levodopa**)					
Comparación	Placebo o no tratamiento (manteniendo tratamiento de base)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Amantadina	CON Amantadina	Diferencia (IC 95%)		
UPDRS IV	-- (8 ensayos/ 298 pacientes) [4-11]	8 puntos	6,2 puntos	DM: 1,80 menos (2,65 menos a 0,96 menos)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	La amantadina podría llevar a una mejoría de los síntomas, pero la certeza de la evidencia es baja, aunque la magnitud de este beneficio es de significado clínico discutible.
Efectos adversos	RR 1,86 (1,38 a 2,52) (7 ensayos/ 254 pacientes) [5,7,8,12-14]	480 por 1000	893 por 1000	Diferencia: 413 pacientes más por 1000 (182 a 730)	⊕⊕⊕○ ² Moderada	La amantadina probablemente aumenta los efectos adversos.

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

DM: Diferencia de medias

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

*Los riesgos **SIN Amantadina** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios en el caso de los desenlaces dicotómicos, y en los desenlaces continuos en la mediana de riesgo en el grupo control. El **riesgo CON Amantadina** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza) en los desenlaces dicotómicos, y en la diferencia de medias en el caso de los continuos.

** Criterio de inclusión es pacientes con discinesias inducidas por Levodopa. Durante el ensayo los pacientes mantuvieron su farmacoterapia de base.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza por inconsistencia por I2 de 78% evidenciada en el metanálisis

² Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión ya que a cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.

Referencias

1. Niall J Crosby, Katherine Deane, Carl E Clarke. Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003;(2):CD003467.
2. Kong M, Ba M, Ren C, Yu L, Dong S, Yu G, Liang H. An updated meta-analysis of amantadine for treating dyskinesia in Parkinson's disease. *Oncotarget*. 2017;8(34):57316-57326.
3. Elahi B, Phielipp N, Chen R. N-Methyl-D-Aspartate antagonists in levodopa induced dyskinesia: a meta-analysis. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2012;39(4):465-72.
4. Thomas A, Iacono D, Luciano AL, Armellino K, Di Iorio A, Onofrj M. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004;75(1):141-3.
5. Sawada H, Oeda T, Kuno S, Nomoto M, Yamamoto K, Yamamoto M, Hisanaga K, Kawamura T, and Amantadine Study Group. Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2010;5:e15298.
6. Ory-Magne F, Corvol JC, Azulay JP, Bonnet AM, Brefel-Courbon C, Damier P, Dellapina E, Destée A, Durif F, Galitzky M, Lebouvier T, Meissner W, Thalamas C, Tison F, Salis A, Sommet A, Viallet F, Vidailhet M, Rascol O, NS-Park CIC Network. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial. *Neurology*. 2014;82(4):300-7.
7. Pahwa R, Tanner CM, Hauser RA, Sethi K, Isaacson S, Truong D, Struck L, Ruby AE, McClure NL, Went GT, Stempien MJ. Amantadine extended release for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease (EASED Study). *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2015;30(6):788-95
8. Luginer E, Wenning GK, Bösch S, Poewe W. Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2000;15(5):873-8
9. Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R, Hochschorner G, Ransmayr G, Schwingenschuh P, Ott E, Kloiber I, Haubenberger D, Auff E, Poewe W. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25(10):1357-63
10. Snow BJ, Macdonald L, Mcauley D, Wallis W. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clinical neuropharmacology*. 2000;23(2):82-5.
11. da Silva-Júnior FP, Braga-Neto P, Sueli Monte F, de Bruin VM. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism & related disorders*. 2005;11(7):449-52
12. Verhagen Metman, L, Del Dotto, P, Van den Munckhof, P, Fang, J, Mouradian, MM, Chase, TN. Amantadin zur Behandlung von Dyskinesien und motorischen Fluktuationen beim Morbus Parkinson. *NERVENHEILKUNDE*. 1998;17:480-484.
13. Del Dotto P, Pavese N, Gambaccini G, Bernardini S, Metman LV, Chase TN, Bonuccelli U. Intravenous amantadine improves levodopa-induced dyskinesias: an acute double-blind

placebo-controlled study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2001;16(3):515-20.

14. Goetz CG, Stebbins GT, Chung KA, Hauser RA, Miyasaki JM, Nicholas AP, Poewe W, Seppi K, Rascol O, Stacy MA, Nutt JG, Tanner CM, Urkowitz A, Jaglin JA, Ge S. Which dyskinesia scale best detects treatment response?. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2013;28(3):341-6.