

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES
Guía de Práctica Clínica Enfermedad de Parkinson tratamiento farmacológico
y quirúrgico 2017

**Pregunta 4.- Electroestimulación cerebral profunda subtalámica versus
tratamiento médico estándar para enfermedad de Parkinson con fluctuaciones
motoras**

Pregunta solicitada: En personas con enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras, ¿Se debe indicar electroestimulación cerebral profunda (ECP) subtalámica en comparación a tratamiento médico estándar (farmacológico)?

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.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA IDENTIFICADA

Se encontraron 20 revisiones sistemáticas [1-20] que incluyen 155 estudios de los cuales 38 corresponden a ensayos controlados aleatorizados. Cuatro ensayos [21-24] fueron considerados pertinentes para la pregunta (ver explicación más abajo).

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Personas con enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras

INTERVENCIÓN

Electroestimulación cerebral profunda subtalámica bilateral + tratamiento médico estándar

COMPARACIÓN

Tratamiento médico estándar

DESENLACE (OUTCOME)

UPDRS III (off)

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	8 [1-20]
Estudios primarios	4 [21-24]

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

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia Estimulación cerebral profunda para enfermedad de Parkinson. Considerando que existe gran heterogeneidad en la forma en que abordan la pregunta las revisiones sistemáticas, y un reporte no claro en muchos casos, se analizaron los ensayos para determinar cuáles realmente responden la pregunta. Se excluyeron los ensayos evaluando estimulación subtalámica unilateral, aquellos que no utilizaron tratamiento médico óptimo, los que comparaban distintos sitios de estimulación o estimulación cerebral profunda versus otros tratamientos quirúrgicos y aquellos evaluando a pacientes sin fluctuaciones motoras. Bajo estos criterios, se determinó que una revisión (16) incluye todos los ensayos pertinentes, pero que no entregaba la información necesaria para construir la tabla, por lo que se reanalizaron los datos entregados en esta revisión para reconstruir el metanálisis.

Se decidió solo presentar el efecto sobre el desenlace UPDRS III en etapa off, ya que las revisiones presentaron una multiplicidad de desenlaces, observando un efecto positivo en todos ellos, y efectos adversos mínimos o inexistentes, dependiendo de las definiciones empleadas.

Metanálisis

UPDRS III (fase off)

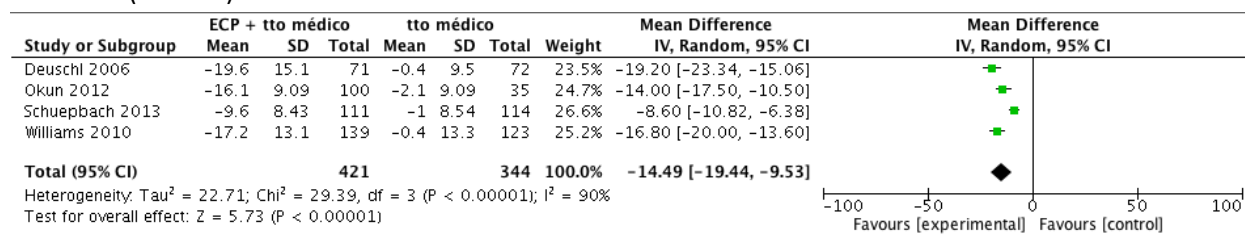


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

Estimulación cerebral profunda en comparación a tratamiento farmacológico para enfermedad de Parkinson						
Pacientes	Personas con enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras					
Intervención	Estimulación cerebral profunda (ECP) subtalámica bilateral + tratamiento médico estándar					
Comparación	Tratamiento médico estándar					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN ECP	CON ECP	Diferencia (IC 95%)		
UPDRS III (off)	-- (5 ensayos/774 pacientes) [21-26]	40 puntos**	25,5 puntos	DM: 14,49 menos (19,44 menos a 9,53 menos)	⊕⊕⊕⊕ ¹ Alta	La estimulación cerebral profunda mejora el puntaje en la escala UPDRS III (medido durante etapa off).

IC: Intervalo de confianza del 95%.

DM: Diferencia de medias

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **SIN ECP** está basado en el promedio basal aproximado en el ensayo Okun 2012. El riesgo **CON ECP** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir de la diferencia de medias.

¹ No se disminuyó la nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, a pesar de tener I²=90%, ya que la diferencia es entre mayor y menor efecto, en un rango de efecto en el que probablemente no se modifique la decisión.

Fecha de elaboración de la tabla: 13/12/2017

Referencias

- Clarke CE, Worth P, Grosset D, Stewart D. Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2009;15(10):728-41.
- Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, Lang AE, Deuschl G. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2006;21 Suppl 14(SUPPL. 14):S290-304.
- Liu Y, Li W, Tan C, Liu X, Wang X, Gui Y, Qin L, Deng F, Hu C, Chen L. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *Journal of neurosurgery*. 2014;121(3):1-10.
- Machado FA, Reppold CT. The effect of deep brain stimulation on motor and cognitive symptoms of Parkinson's disease: A literature review. *Dementia & Neuropsychologia*. 2015;9(1):24-31.
- Mansouri A, Taslimi S, Badhiwala JH, Witiw CD, Nassiri F, Odekerken VJJ, De Bie RMA, Kalia SK, Hodaie M, Munhoz RP, Fasano A, Lozano AM. Deep brain stimulation for Parkinson's disease:

- meta-analysis of results of randomized trials at varying lengths of follow-up. *Journal of neurosurgery*. 2017;;1-15.
6. Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, Pérez-Ramos J, Serrano-Pérez P, Panetta J, Hilarion P. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of neurology*. 2014;261(11):2051-60
 7. Romito LM, Albanese A. Dopaminergic therapy and subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a review of 5-year reports. *Journal of neurology*. 2010;257(Suppl 2):S298-304.
 8. Sako W, Miyazaki Y, Izumi Y, Kaji R. Which target is best for patients with Parkinson's disease? A meta-analysis of pallidal and subthalamic stimulation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2014;85(9):982-6.
 9. Schlenstedt C, Shalash A, Muthuraman M, Falk D, Witt K, Deuschl G. Effect of high-frequency subthalamic neurostimulation on gait and freezing of gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *European journal of neurology*. 2016;24(1):18-26.
 10. Sharma A, Szeto K, Desilets AR. Efficacy and safety of deep brain stimulation as an adjunct to pharmacotherapy for the treatment of Parkinson disease. *The Annals of pharmacotherapy*. 2012;46(2):248-54
 11. St George RJ, Nutt JG, Burchiel KJ, Horak FB. A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD. *Neurology*. 2010;75(14):1292-9.
 12. Stowe RL, Wheatley K, Clarke CE, Ives NJ, Hills RK, Williams AC, Daniels JP, Gray R. Surgery for Parkinson's disease: lack of reliable clinical trial evidence. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2003;74(4):519-21.
 13. Tan Z.-G., Zhou Q., Huang T., Jiang Y.. Efficacies of globus pallidus stimulation and subthalamic nucleus stimulation for advanced parkinson's disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Interventions in Aging*. 2016;11:777-786.
 14. Volkmann J, Albanese A, Antonini A, Chaudhuri KR, Clarke CE, de Bie RM, Deuschl G, Eggert K, Houeto JL, Kulisevsky J, Nyholm D, Odin P, Østergaard K, Poewe W, Pollak P, Rabey JM, Rascol O, Ruzicka E, Samuel M, Speelman H, Sydow O, Valldeoriola F, van der Linden C, Oertel W. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *Journal of neurology*. 2013;260(11):2701-14.
 15. Wang J.-W., Zhang Y.-Q., Zhang X.-H., Wang Y.-P., Li J.-P., Li Y.-J.. Cognitive and psychiatric effects of STN versus GPi deep brain stimulation in Parkinson's disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0156721.
 16. Wang HJ, Chen D, Zhu LN, Tan G, Xu D, Liu L. Efficacy and safety of subthalamic nucleus deep brain stimulation combined with drug therapy for treating Parkinson's disease: a Meta-analysis. *Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery*. 2017;17(2):110-120.
 17. Xie CL, Shao B, Chen J, Zhou Y, Lin SY, Wang WW. Effects of neurostimulation for advanced Parkinson's disease patients on motor symptoms: A multiple-treatments meta-analysas of randomized controlled trials. *Scientific reports*. 2016;6:25285
 18. Wyman-Chick, Kathryn A.. Verbal fluency in Parkinson's patients with and without bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: A meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2016;22(4):478-85.

19. Xu, Fan, Ma, Wenbin, Huang, Yongmin, Qiu, Zhihai, Sun, Lei. Deep brain stimulation of pallidal versus subthalamic for patients with Parkinson's disease: A meta-analysis of controlled clinical trials. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015;12.
20. Xu H, Zheng F, Krischek B, Ding W, Xiong C, Wang X, Niu C. Subthalamic nucleus and globus pallidus internus stimulation for the treatment of Parkinson's disease: A systematic review. *The Journal of international medical research*. 2017;45(5):300060517708102.
21. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, Daniels C, Deutschländer A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Kloss M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenzl S, Mehdorn HM, Moringlane JR, Oertel W, Pinsker MO, Reichmann H, Reuss A, Schneider GH, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, Voges J, German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 2006;355(9):896-908.
22. Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, Jagid J, Foote KD, Revilla FJ, Alterman R, Jankovic J, Simpson R, Junn F, Verhagen L, Arle JE, Ford B, Goodman RR, Stewart RM, Horn S, Baltuch GH, Kopell BH, Marshall F, Peichel D, Pahwa R, Lyons KE, Tröster AI, Vitek JL, Tagliati M, SJM DBS Study Group. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet neurology*. 2012;11(2):140-9.
23. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Hälbig TD, Hesekamp H, Navarro SM, Meier N, Falk D, Mehdorn M, Paschen S, Maarouf M, Barbe MT, Fink GR, Kupsch A, Gruber D, Schneider GH, Seigneuret E, Kistner A, Chaynes P, Ory-Magne F, Brefel Courbon C, Vesper J, Schnitzler A, Wojtecki L, Houeto JL, Bataille B, Maltête D, Damier P, Raoul S, Sixel-Doering F, Hellwig D, Gharabaghi A, Krüger R, Pinsker MO, Amtage F, Régis JM, Witjas T, Thobois S, Mertens P, Kloss M, Hartmann A, Oertel WH, Post B, Speelman H, Agid Y, Schade-Brittinger C, Deuschl G, EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *The New England journal of medicine*. 2013;368(7):610-22.
24. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, Scott R, Ives N, Rick C, Daniels J, Patel S, Wheatley K, PD SURG Collaborative Group. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet neurology*. 2010;9(6):581-91.