

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

Índice

INTRODUCCIÓN.....	2
MÉTODOS.....	2
Formato de la Tabla SoF.....	3
RESULTADOS	4
Pregunta 1.- Amantadina para enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras	4
Pregunta 2.- Inhibidores de COMT para enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras.....	8
Pregunta 3.- Anticolinérgicos para enfermedad de Parkinson	14
Pregunta 4.- Electroestimulación cerebral profunda subtalámica versus tratamiento médico estándar para enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras.....	17
Pregunta 5.- Radiocirugía (gammaKnife) en comparación a tratamiento médico estándar para enfermedad de Parkinson.....	22
Pregunta 6.- Tratamiento con células madre versus tratamiento farmacológico para enfermedad de Parkinson.....	23
Pregunta 7.- Agonista dopaminérgico comparado con levodopa en enfermedad de Parkinson de novo.	28
Pregunta 8.- Agonista dopaminérgico más levodopa comparado con levodopa en enfermedad de Parkinson de novo.....	32

INTRODUCCIÓN

La síntesis de evidencia constituye una etapa fundamental dentro del desarrollo de una guía de práctica clínica. Tanto la realización de metanálisis como la elaboración de tablas *Summary of Findings* con el método GRADE requieren de profesionales con experticia en estadística y epidemiología clínica y transferencia del conocimiento.

A solicitud del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), el Centro de Evidencia UC llevó a cabo el análisis de la evidencia científica recopilada a través de la plataforma Living Overview of the Evidence de Epistemonikos (<https://love.epistemonikos.org/#/diseases/594c4619eadaf2ec9627a5cb/about>), para proceder a su síntesis y luego a la elaboración de tablas de resumen de resultados (*Summary of Findings Tables*) con el método GRADE.

Se recibió un total de 8 preguntas, las cuales fueron entregadas por parte del MINSAL, provenientes del trabajo previo entre el equipo metodológico de MINSAL y de expertos temáticos convocados con dicho propósito.

MÉTODOS

La elaboración de las tablas de evidencia se genera de forma estandarizada y replicable siguiendo la siguiente secuencia.

- 1- **Análisis de preguntas y obtención de texto completo de artículos incluidos:** Se analizaron las preguntas y se realizaron sugerencias de mejoras que fuesen pertinentes en aras de resguardar la calidad del proceso. Se revisaron todos los estudios primarios identificados en la búsqueda (aleatorizados si es que estos son suficientes) y se obtuvieron los textos completos de los artículos relevantes para realizar la síntesis de evidencia.
- 2- **Extracción de datos.** Para este proceso, se utilizó una plantilla de extracción de datos alojada en una nube, la cual ya ha sido utilizada y probada en otros proyectos. Esta planilla estándar fue adecuada para este proyecto específico.
Los datos se extrajeron de dos fuentes diferentes (por duplicado), como resguardo para la minimización de errores y sesgo:
 - a. *Extracción desde revisiones sistemáticas:* Se extrajeron los datos directamente desde lo que las revisiones sistemáticas reporten haber encontrado y analizado en los estudios primarios. Por ejemplo, desenlaces, riesgo de sesgo de los estudios primarios y datos necesarios para reconstruir un metanálisis. Estos datos se procesaron a través del programa RevMan.
 - b. *Se extrajo la misma información directamente desde los estudios primarios.*En caso de encontrarse discrepancias de los datos, estas fueron resueltas a través de un análisis de la situación y acuerdo entre a lo menos dos miembros del equipo del proyecto.

- 3- Evaluación del riesgo de sesgo de estudios incluidos.** La evaluación del riesgo de sesgo se realizó en duplicado:
- Analizando las evaluaciones de riesgo de sesgo descritas por las revisiones sistemáticas.
 - Evaluando directamente a través de una metodología estandarizada, validada y reproducible el riesgo de sesgo de cada estudio primario incluido.
- Los detalles de estas evaluaciones se consignaron en plantilla específica para ese propósito.
- 4- Metanálisis.** Cada vez que fuese factible se generó un metanálisis con la información extraída de los estudios primarios y las revisiones sistemáticas. Éste se confeccionó a través de un procedimiento estándar y validado utilizando el software RevMan.
- 5- Tabla resumen de evidencia (Summary of findings (SoF)).** Se construyó una tabla de resumen con los principales resultados de la revisión de la evidencia para cada pregunta definida. Esta tabla se elaboró de acuerdo a los requerimientos del MINSAL, es decir, utilizando como base la metodología GRADE. La estructura de la tabla corresponde a la de una tabla SoF (Summary of findings).
- Se adjuntó un formato sugerido, basado en los últimos artículos del método GRADE y evaluación de experiencia de usuarios. Se dejó a decisión del MINSAL la decisión final de cuál seleccionar. Las tablas SoF fueron desarrolladas por el equipo a cargo del proyecto y cada una de ellas será visada por un investigador senior quien posee vasta experiencia en el desarrollo de estos instrumentos. Todos los cálculos matemático-estadísticos serán realizados a través de los programas RevMan y GRADE.
- 6- Tabla GRADE a formato GDT GRADE pro.** Una vez terminadas las tablas de evidencia GRADE en el formato definido en el paso previo, se generará su equivalente en el software GDT GRADE pro, manteniendo todos los datos destacados por el solicitante.

FORMATO DE LA TABLA SoF

La tabla se desarrolló en español y con siguiente formato:

- Primera columna: Desenlaces.
- Segunda columna: Efecto relativo y su intervalo de confianza 95%, número de participantes y número de estudios.
- Tercera columna: Efecto absoluto esperado en el grupo SIN la intervención expresado como frecuencia natural por 1000 individuos.
- Cuarta columna: Efecto absoluto esperado en el grupo CON la intervención expresado en frecuencia natural por 1000 individuos.
- Quinta columna: Diferencia absoluta esperada entre el grupo SIN y CON la intervención expresado en frecuencia natural por 1000 individuos más su correspondiente intervalo de confianza 95%
- Sexta columna: evaluación de la certeza de la evidencia siguiendo el método GRADE.
- Séptima columna: mensaje clave respecto del efecto de la intervención.

Si la certeza de la evidencia es distinta de ALTA, se incluyó una nota al pie de la tabla explicando claramente el criterio que se usó para disminuirla.

RESULTADOS

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?

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]

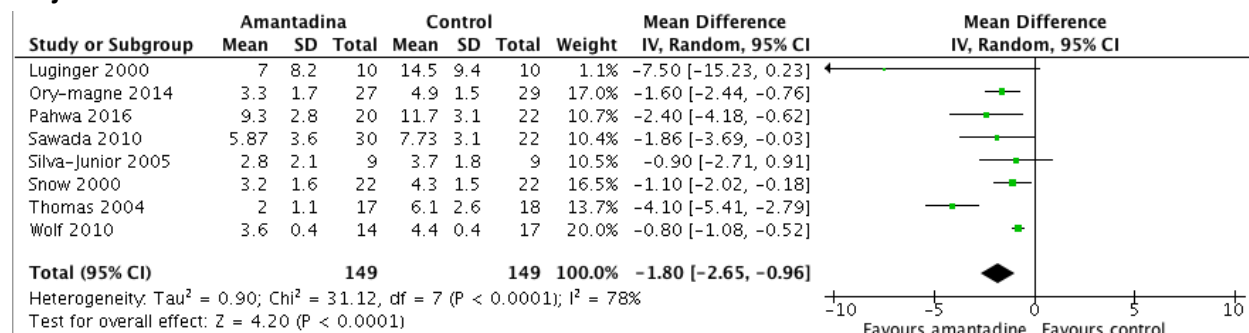
Ver [Link a la pregunta en L-OVE](#)

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

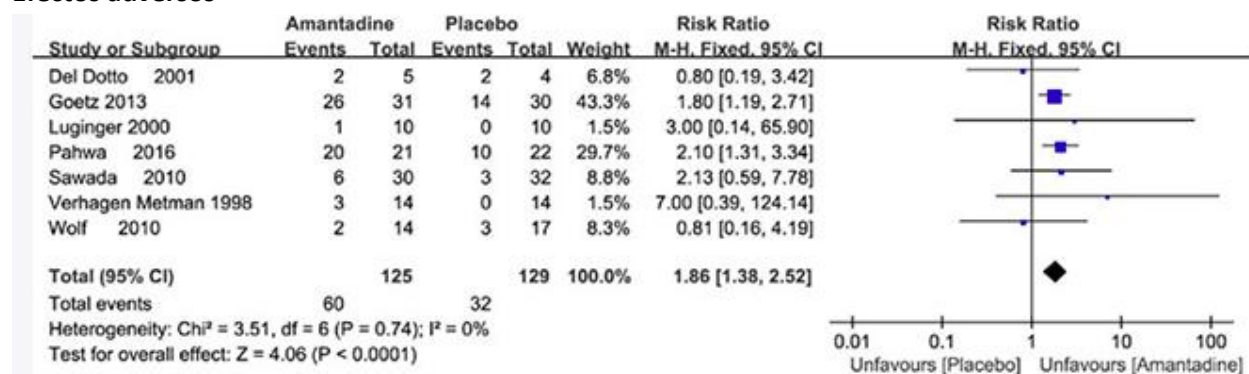


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

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.

IC95%: 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.

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

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

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

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. Luginger 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, Kloiher 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.

PREGUNTA 2.- INHIBIDORES DE COMT PARA ENFERMEDAD DE PARKINSON CON FLUCTUACIONES MOTORAS

Pregunta solicitada: En personas con enfermedad de Parkinson en etapa inicial, ¿Se debe utilizar inhibidores de COMT en comparación a placebo?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Personas con enfermedad de Parkinson (EP) en etapa inicial

INTERVENCIÓN

Inhibidores de COMT

COMPARACIÓN

Placebo

DESENLACE (OUTCOME)

Disminución de tiempo de inmovilidad, disminución dosis de levodopa, UPDRS actividades de la vida diaria, efectos adversos.

Resumen de la evidencia identificada

Se encontraron 5 revisiones sistemáticas [1-5] que responden la pregunta de interés, las cuales incluyen 25 ensayos controlados aleatorizados [6-29].

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	5 [1-5]
Estudios primarios	25 [6-29]

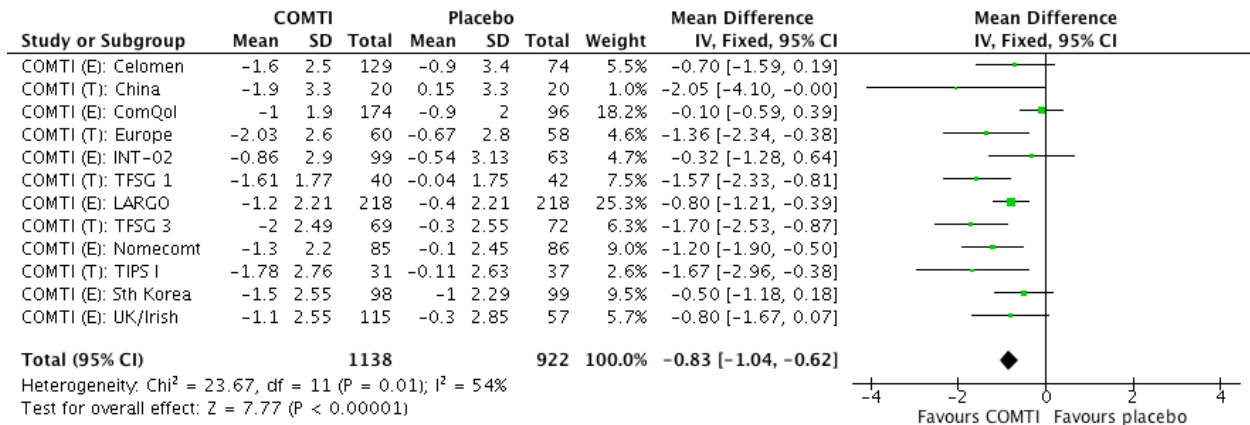
Ver [Link a la pregunta en L-OVE](#)

Estimador del efecto

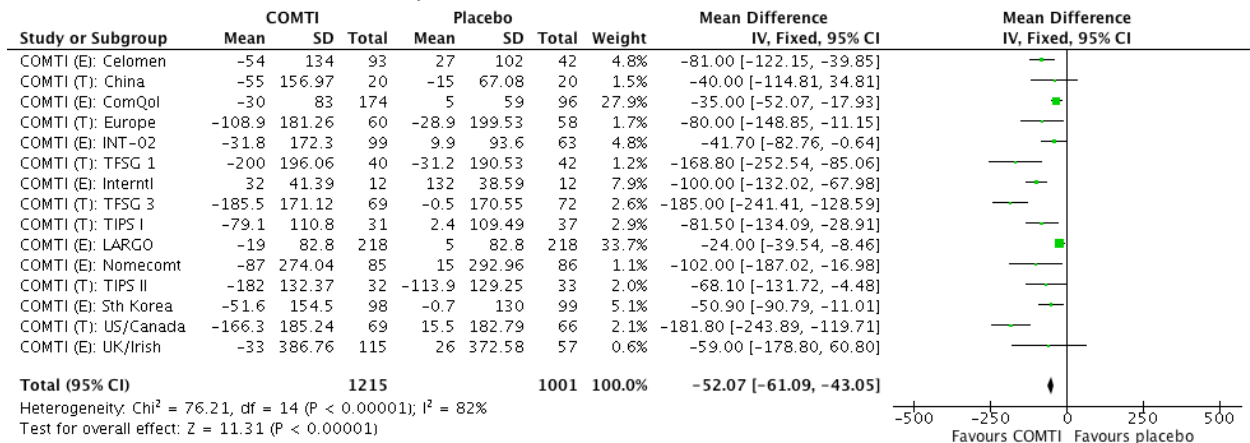
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa más levodopa versus levodopa para la enfermedad de Parkinson. Si bien ninguna de las revisiones sistemáticas incluye el total de los ensayos, al analizar la revisión que incluye la mayor proporción (1) se concluye que los ensayos no incluidos no reportan los desenlaces de interés o fueron explícitamente excluidos de ésta, por razones justificadas. Por lo tanto, se seleccionaron los estimadores del efecto reportados en ella para la elaboración de la tabla.

Metanálisis

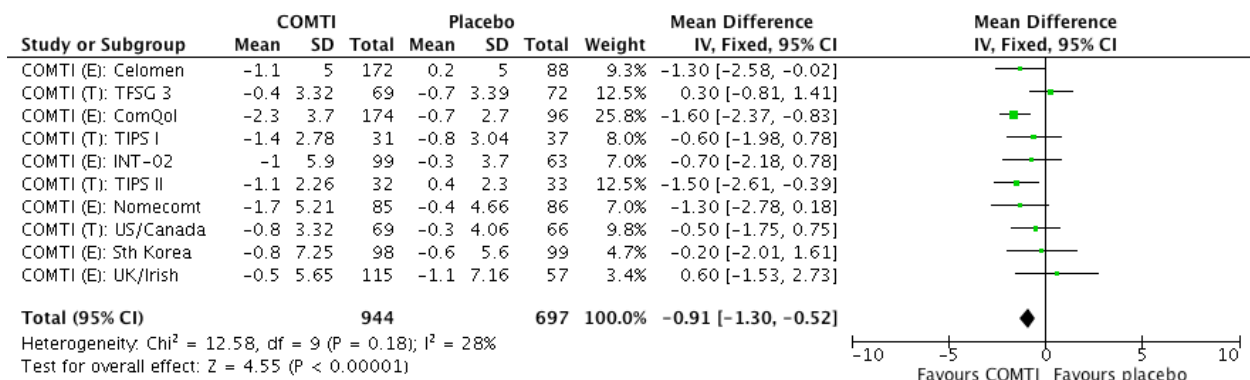
Reducción de tiempo de inmovilidad (fase "off")



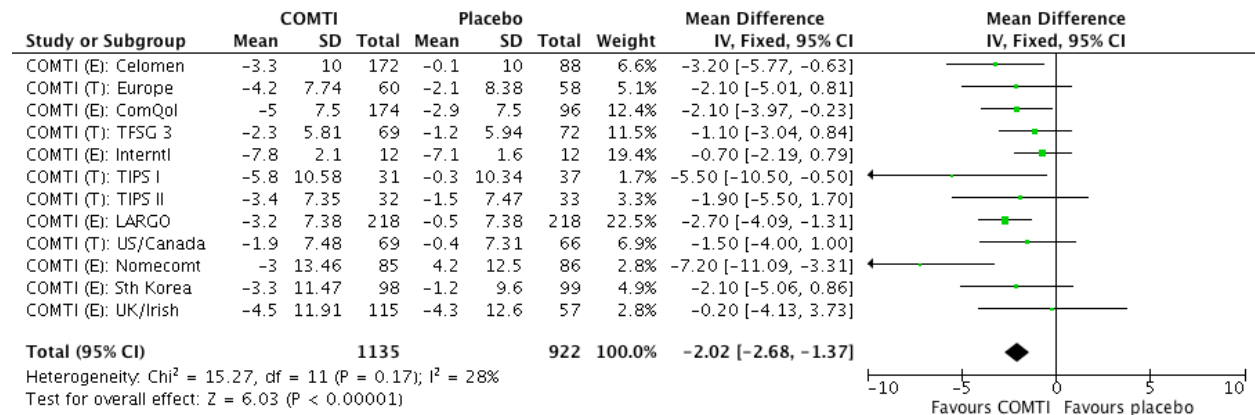
Disminución de la dosis de Levodopa



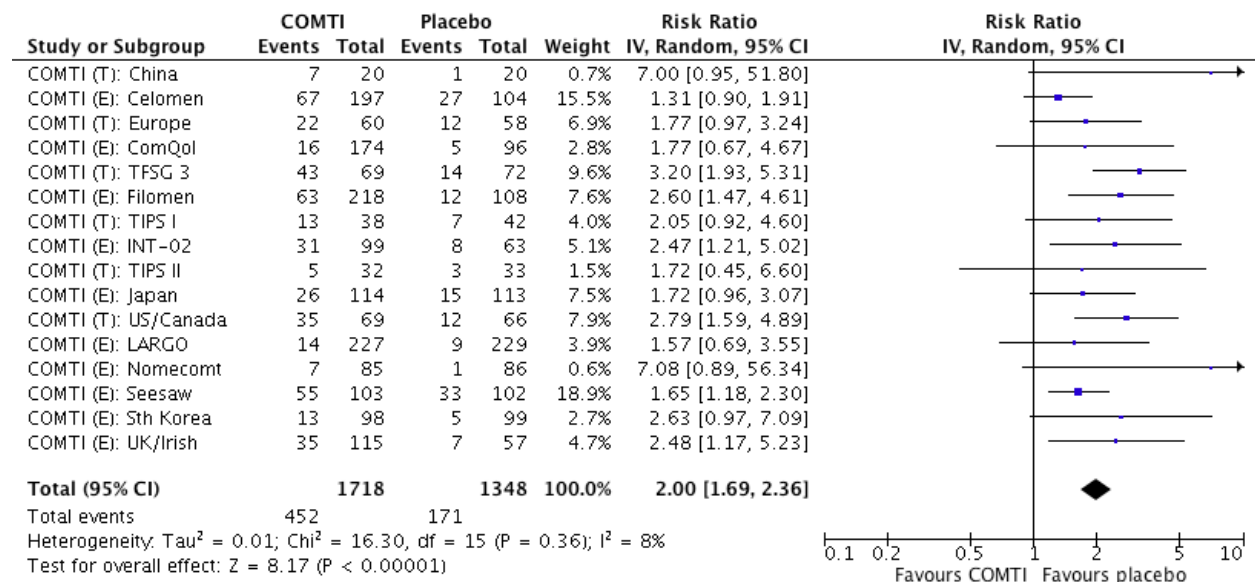
UPDRS actividades de la vida diaria



UPDRS Motor



Discinesia



Efectos adversos

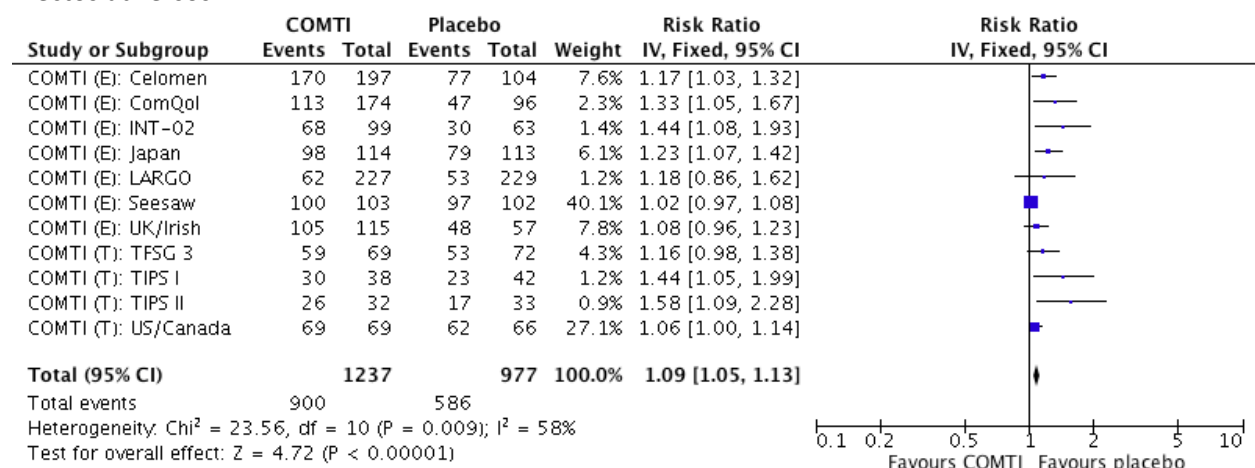


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

Inhibidores de la COMT para pacientes con enfermedad de Parkinson en etapa inicial						
Pacientes	Pacientes con enfermedad de Parkinson					
Intervención	Inhibidores de la COMT					
Comparación	Placebo					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN I COMT + Levodopa	CON I COMT + Levodopa	Diferencia (IC 95%)		
Reducción de tiempo de inmovilidad (fase "off") (Horas)	-- (12 estudios/ 2060 pacientes) [6,17,7,18,9,19,12,20,13,21,15,16]	-0,4	-1,23	DM: 0,83 menos (1,04 menos a 0,62 menos)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Los inhibidores de la COMT probablemente logran una leve mejoría en el tiempo de inmovilidad.
Disminución de la dosis de Levodopa (mg/día)	-- (15 estudios/ 2216 pacientes) [6,17,7,18,9,19,10,20,21,12,13,22,15,23,16]	5	-47	DM: 52,07 menos (61,09 menos a 43,05 menos)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Los inhibidores de la COMT probablemente reducen los requerimientos de levodopa, pero la certeza de la evidencia es baja.
UPDRS II actividades de la vida diaria	-- (10 estudios/ 1641 pacientes) [6,20,7,21,9,22,13,23,15,16]	-0,7	-1,6	DM: 0,91 menos (1,3 menos a 0,52 menos)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Los inhibidores de la COMT probablemente logran una leve mejoría en las actividades de la vida diaria.
UPDRS III Motor	-- (12 estudios/ 2057 pacientes) [6,18,7,29,10,21,22,12,23,13,15,16]	-0,5	-2,5	DM: 2,02 menos (2,68 menos a 1,37 menos)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Los inhibidores de la COMT probablemente logran una leve mejoría en el compromiso motor.
Discinesia	RR 2,0 (1,69 a 2,36) (16 estudios/ 3066 pacientes) [17,6,18,7,20,8,21,9,22,11,23,12,13,14,15,16]	127 por 1000	254 por 1000	Diferencia: 127 pacientes más por 1000 (87 a 172 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Los inhibidores de la COMT probablemente aumentan la incidencia de discinesia.
Efectos adversos	RR 1,09 (1,05 a 1,13) (11 estudios/ 2214 pacientes) [6,7,9,11,12,14,16,20,21,22,23]	600 por 1000	654 por 1000	Diferencia: 54 pacientes más por 1000 (30 a 78 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Los inhibidores de la COMT probablemente aumentan la incidencia de efectos adversos

IC95%: Intervalo de confianza del 95%; RR: Riesgo relativo; DM: Diferencia de medias; GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos SIN inhibidores de la COMT están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON inhibidores de la COMT (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

**Los riesgos basales en desenlaces continuos en el grupo SIN inhibidores de la COMT están basados en el promedio del estudio con mayor peso del grupo control. El riesgo CON inhibidores de la COMT (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que la mayoría de los ensayos no reportaba la secuencia de aleatorización ni su ocultación o esta era inapropiada.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia detectada en I² de 82%.

Fecha de elaboración de la tabla: 14/12/2017

Referencias

1. Katherine Deane, Sybille Spieker, Carl E Clarke. Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004;(4):CD004554.
2. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Handley K, Furstman A, Deane K, van Hilten JJ, Wheatley K, Gray R. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011;26(4):587-98.
3. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Deane K, Wheatley K, Gray R, Handley K, Furstman A. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2010;7(7):CD007166.
4. Talati R, Reinhart K, Baker W, White CM, Coleman CI. Pharmacologic treatment of advanced Parkinson's disease: a meta-analysis of COMT inhibitors and MAO-B inhibitors. *Parkinsonism & related disorders*. 2009;15(7):500-5.
5. Li J, Lou Z, Liu X, Sun Y, Chen J. Efficacy and Safety of Adjuvant Treatment with Entacapone in Advanced Parkinson's Disease with Motor Fluctuation: A Systematic Meta-Analysis. *European neurology*. 2017;78(3-4):143-153.
6. Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kultalahti ER, Leinonen M. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta neurologica Scandinavica*. 2002;105(4):245-55. CELOMEN
7. Reichmann H, Boas J, MacMahon D, Myllyla V, Hakala A, Reinikainen K on behalf of the ComQol Study Group. Efficacy of combining levodopa with entacapone on quality of life and activities of daily living in patients experiencing wearing-off type fluctuations. *Acta Neurologica Scandinavica* 2005;**111**(1):21-28.
8. Myllyla VV, Kultalahti E-R, Haapaniemi H, Leinonen M and the FILOMEN Study Group. Twelve-month safety of entacapone in patients with Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2001;**8**(1):53-60.
9. Fenelon G, Gimenez-Roldan S, Montastruc JL, Bermejo F, Durif F, Bourdeix I, Pere J-J, Galiano L, Schadrack J on behalf of the INT-02 Study Group. Efficacy and tolerability of entacapone in patients with Parkinson's disease treated with levodopa plus a dopamine agonist and experiencing wearing-off motor fluctuations. A randomized, double-blind, multicentre study. *Journal of Neural Transmission* 2003;**110**(3):239-251.
10. Korchounov A, Bogomazov G. Employment, medical absenteeism, and disability perception in Parkinson's disease: A pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study of entacapone adjunctive therapy. *Movement Disorders* 2006;**21**(12):2220-2224.
11. Mizuno Y, Kanazawa I, Kuno S, Yanagisawa N, Yamamoto M, Kondo T and the Japanese Parkinson-Entacapone Study Group. Placebo-controlled, double-blind dose-finding study of entacapone in fluctuating parkinsonian patients. *Movement Disorders* 2007;**22**(1):75-80.
12. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E for the LARGO Study Group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): A randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005;**365**(9463):947-954.
13. Rinne UK, Larsen JP, Siden MD, Worm-Petersen J and the Nomecomt Study Group. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. *Neurology* 1998;**51**(5):1309-1314.
14. Factor SA, Molho ES, Feustel PJ, Brown DL, Evans SM. Long-term comparative experience with tolcapone and entacapone in advanced Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology* 2001;**24**(5):295-299.
15. Im JH, Lee JK, Chung SJ, Jeon BS, Cho JH, Lee MS, Cho EK, Lee WY, Lee EA, Kim JW, Lee MC. Efficacy and safety of entacapone in patients with Parkinson's disease experiencing wearing-off phenomenon:

Multicenter randomized placebo-controlled double blind study. *Journal of the Korean Neurological Society* 2005;**23**(2):206-214.

16. Brooks DJ, Sagar H and the UK-Irish Entacapone Study Group. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: A randomised, placebo controlled, double-blind, six month study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2003;**74**(8):1071-1079.
17. Shan DE, Lee S-J, Chao L-Y, Yeh S-I. Gait analysis in advanced Parkinson's disease - Effect of levodopa and tolcapone. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 2001;**28**(1):70-75.
18. Baas H, Beiske AG, Ghika J, Jackson M, Oertel WH, Poewe W, Ransmayr G. Catechol-O-methyltransferase inhibition with tolcapone reduces the "wearing-off" phenomenon and levodopa requirements in fluctuating parkinsonian patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1997;**63**(4):421-428.
19. Kurth MC, Adler CH, St. Hilaire M, Singer C, Waters C, LeWitt P, Chernik DA, Dorflinger EE, Yoo K and the Tolcapone Fluctuator Study Group I. Tolcapone improves motor fluctuation and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 1997;**48**(1):81-87.
20. Adler CH, Singer C, O'Brien C, Hauser RA, Lew MF, Marek KL, Dorflinger E, Pedder S, Deptula D, Yoo K. Randomized, placebo-controlled study of tolcapone in patients with fluctuating Parkinson disease treated with levodopa-carbidopa. *Archives of Neurology* 1998;**55**(8):1089-1095.
21. Mylly VV, Jackson M, Larsen JP, Baas H. Efficacy and safety of tolcapone in levodopa-treated Parkinson's disease patients with "wearing-off" phenomenon: A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *European Journal of Neurology* 1997;**4**:333-341.
22. Dupont E, Burgunder J-M, Findley LJ, Olsson J-E, Dorflinger E and the Tolcapone in Parkinson's Disease Study Group II (TIPS II). Tolcapone added to levodopa in stable parkinsonian patients: A double-blind placebo-controlled study. *Movement Disorders* 1997;**12**(6):928-934.
23. Rajput AH, Martin W, Saint-Hilaire M-H, Dorflinger E, Pedder S. Tolcapone improves motor function in parkinsonian patients with the "wearing-off" phenomenon: A double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Neurology* 1997;**49**(4):1066-1071.
24. Ding, Zheng-Tong, WANG, Jian, WU, Jian-Jun. A Randomized Placebo-controlled, Double-blind, Parallel-group Trial of Entacapone in Patients with Fluctuation Parkinson's Disease. *Chinese Journal of Clinical Neurosciences*. 2005;1:028.
25. Ferreira JJ, Rascol O, Poewe W, Sampaio C, Rocha JF, Nunes T, Almeida L, Soares-da-Silva P, BIA-3202-202 Study Investigators. A double-blind, randomized, placebo and active-controlled study of nebicapone for the treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2010;**16**(6):337-47.
26. Ruottinen HM, Rinne UK. A double-blind pharmacokinetic and clinical dose-response study of entacapone as an adjuvant to levodopa therapy in advanced Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*. 1996;**19**(4):283-96.
27. Ferreira JJ, Almeida L, Cunha L, Ticmeanu M, Rosa MM, Januário C, Mitu CE, Coelho M, Correia-Guedes L, Morgadinho A, Nunes T, Wright LC, Falcão A, Sampaio C, Soares-da-Silva P. Effects of nebicapone on levodopa pharmacokinetics, catechol-O-methyltransferase activity, and motor fluctuations in patients with Parkinson disease. *Clinical neuropharmacology*. 2008;**31**(1):2-18.
28. Olanow CW, Kieburtz K, Stern M, Watts R, Langston JW, Guarnieri M, Hubble J, US01 Study Team. Double-blind, placebo-controlled study of entacapone in levodopa-treated patients with stable Parkinson disease. *Archives of neurology*. 2004;**61**(10):1563-8.
29. Waters CH, Kurth M, Bailey P, Shulman LM, LeWitt P, Dorflinger E, Deptula D, Pedder S. Tolcapone in stable Parkinson's disease: efficacy and safety of long-term treatment. The Tolcapone Stable Study Group. *Neurology*. 1997;**49**(3):665-71

PREGUNTA 3.- ANTICOLINÉRGICOS PARA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Pregunta solicitada: En personas con enfermedad de Parkinson ¿Se debe usar anticolinérgicos en comparación a usar placebo?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Personas con enfermedad de Parkinson

INTERVENCIÓN

Anticolinérgicos

COMPARACIÓN

Placebo

DESENLACE (OUTCOME)

Mejoría de síntomas motores, efectos adversos cognitivos, discontinuación del tratamiento, comparación entre diferentes anticolinérgicos.

Resumen de la evidencia identificada

Se encontró una revisión sistemática que incluye 9 estudios, todos los cuales corresponden a ensayos controlados aleatorizados. Se amplió la revisión a guías clínicas y otras síntesis amplias, sin identificar nuevos estudios pertinentes.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	1 [1]
Estudios primarios	9 [2-10]

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia Anticolinérgicos para enfermedad de Parkinson. Considerando que la única revisión sistemática identificada incluye todos los estudios primarios relevantes, se seleccionaron los estimadores del efecto reportados en ella para la elaboración de la tabla. Es importante destacar que los estudios primarios tienen importantes limitaciones en el reporte, por lo que la revisión sistemática estimó que no era posible realizar un metanálisis. Realizamos un análisis de los estudios primarios, confirmando lo planteado por la revisión. Por lo tanto, se presentan los datos resumidos narrativamente en la tabla de resumen de resultados.

Metanálisis

No aplica

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

Anticolinérgicos asociados a levodopa en enfermedad de Parkinson				
Pacientes Intervención Comparación	Pacientes con enfermedad de Parkinson Anticolinérgicos + levodopa Levodopa			
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Impacto	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
Función motora	(9 ensayos/ 221 pacientes) [2-10]	Los ensayos evaluaron la función motora de forma muy diversa, y ninguno utiliza las escalas en uso en la actualidad (UPDRS IV). Ocho de 9 estudios reportaron mejoría en síntomas motores.	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja.	No está claro si la adición de anticolinérgicos al tratamiento con levodopa lleva a una mejora en la función motora, porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Sintomatología cognitiva	(9 ensayos/ 221 pacientes) [2-10]	Seis estudios reportaron un aumento de los efectos adversos cognitivos (confusión, inquietud y alteraciones de memoria), 2 no reportan diferencias y 1 no reporta el desenlace.	⊕⊕○○ ^{3,4} Baja	No está claro si la adición de anticolinérgicos al tratamiento con levodopa lleva a una mejora en la función motora, porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Efectos adversos que llevan a abandono del tratamiento	(5 ensayos/ 155 pacientes) [2,3,5,8-10]	Los ensayos reportaron una baja tasa de abandono.	⊕○○○ _{1,2,4} Muy baja	No está claro si el uso de anticolinérgicos se asocia a un aumento de los efectos adversos que llevan a abandono del tratamiento, porque la certeza de la evidencia es muy baja.

IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

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

*Los riesgos **SIN anticolinérgicos** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON anticolinérgicos** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó en dos niveles la certeza de la evidencia porque la mayoría de los estudios fueron publicados previo a adecuada definición de criterios diagnósticos de Parkinson, e incluso se incluyeron pacientes con síndrome parkinsoniano.

² Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por riesgo de sesgo, ya que los ensayos tienen limitaciones serias, incluyendo la falta de reporte del método de aleatorización y pérdidas importantes en el seguimiento.

³ Se disminuyó la certeza de la evidencia por ser indirecta, ya que los estudios no apuntaban al grupo de edad específico y existe poca claridad sobre el uso de levodopa en algunos estudios.

⁴ Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por inconsistencia, ya que algunos estudios encontraron efectos adversos cognitivos mientras otros reportaron que no habían.

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

Referencias

1. Regina Katzenschlager, Cristina Sampaio, João Costa, Andrew Lees. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2002;(3):CD003735.
2. Vicary DJ, Horrocks PM, Rees JE, Parkes JD, Marsden CD. The treatment of patients with Parkinson's disease receiving levodopa. A comparison of benapryzine (brizine) and benhexol. Clin Trials J. 1973;1:3-6.
3. Norris JW, Vas CJ. Mehexene hydrochloride and parkinsonian tremor. Acta neurologica Scandinavica. 1967;43(4):535-8.
4. Piccirilli M, D'Alessandro P, Testa A, Piccinin GL, Agostini L. [Bornaprine in the treatment of parkinsonian tremor]. Rivista di neurologia. 1985;55(1):38-45.
5. Cantello R, Riccio A, Gilli M, Delsedime M, Scarzella L, Aguggia M, Bergamasco B. Bornaprine vs placebo in Parkinson disease: double-blind controlled cross-over trial in 30 patients. Italian journal of neurological sciences. 1986;7(1):139-43.
6. Tourtellotte WW, Potvin AR, Syndulko K, Hirsch SB, Gilden ER, Potvin JH, Hansch EC. Parkinson's disease: Cogentin with Sinemet, a better response. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 1982;6(1):51-5
7. Livanainen M. KR 339 in the treatment of Parkinsonian tremor. Acta neurologica Scandinavica. 1974;50(4):469-77
8. Brumlik J, Canter G, Delatorre R, Mier M, Petrovick M, Boshes B. A critical analysis of the effects of Trihexyphenidyl (Artane) on the components of the parkinsonian syndrome. The Journal of nervous and mental disease. 1964;138:424-31.
9. Kaplan HA, Machover S, Rabiner A. A study of the effectiveness of drug therapy in parkinsonism. The Journal of nervous and mental disease. 1954;119(5):398-411
10. Whyte RK, Hunter KR, Laurence DR, Stern GM, Armitage P. Levodopa and orphenadrine hydrochloride in Parkinsonism. European journal of clinical pharmacology. 1971;4(1):18-21

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)?

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)

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)

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)

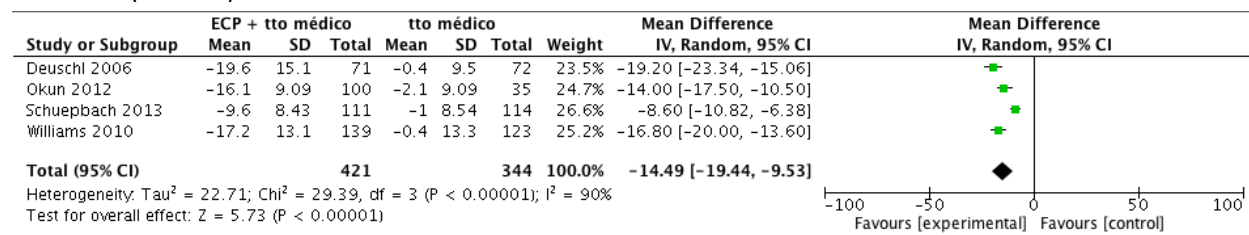


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

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).

IC95%: 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 $I^2=90\%$, 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

1. 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 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
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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-analysis 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, Lorenz 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, Hessekamp 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, Amage 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.

PREGUNTA 5.- RADIOCIRUGÍA (GAMMAKNIFE) EN COMPARACIÓN A TRATAMIENTO MÉDICO ESTÁNDAR PARA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Pregunta solicitada: En personas con enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras, ¿Se debe indicar radiocirugía (gammaKnife) en comparación a tratamiento médico tradicional?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Personas con enfermedad de Parkinson (EP)

INTERVENCIÓN

Radiocirugía

COMPARACIÓN

Tratamiento médico tradicional

DESENLACE (OUTCOME)

Mejora de síntomas motores, efectos adversos.

Resumen de la evidencia identificada

No se encontraron revisiones sistemáticas que respondan a la pregunta planteada.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	0
Estudios primarios	0

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

Metanálisis

No aplica

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

No aplica

Fecha: 12/12/2017

Referencias

No aplica

PREGUNTA 6.- TRATAMIENTO CON CÉLULAS MADRE VERSUS TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Pregunta solicitada: En personas con enfermedad de Parkinson, ¿Se debe indicar tratamiento con células madres en comparación con tratamiento médico estándar (farmacológico)?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Personas con enfermedad de Parkinson

INTERVENCIÓN

Células madres

COMPARACIÓN

Tratamiento médico estándar (farmacológico)

DESENLACE (OUTCOME)

UPDRS total (on), UPDRS total (off)

Resumen de la evidencia identificada

Se encontraron dos revisiones sistemáticas [1-2] que incluyen 21 estudios primarios, de los cuales tres corresponden a ensayos controlados aleatorizados.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	1 [1-2]
Estudios primarios	21 [3-23] (3 ensayos aleatorizados [3-5])

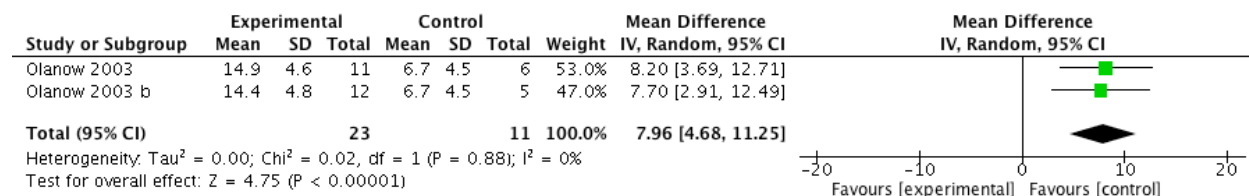
[Link a la pregunta en LOVE](#)

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia [Células madres para la enfermedad de Parkinson](#). En uno de los ensayos incluidos [5] la intervención fue injerto fetal de origen porcino, por lo cual fue excluido del análisis. Además, no fue posible metanalizar los dos ensayos restantes, debido a diferentes modos de reportar los desenlaces, por lo que se seleccionaron desenlaces clínicamente relevantes. Además, en un ensayo [3] se aleatorizó a tres grupos (un donante, cuatro donantes y placebo), por lo que se metanalizaron los grupos un donante y cuatro donantes.

Metanálisis

UPDRS total en periodo con medicación



UPDRS total en periodo sin medicación

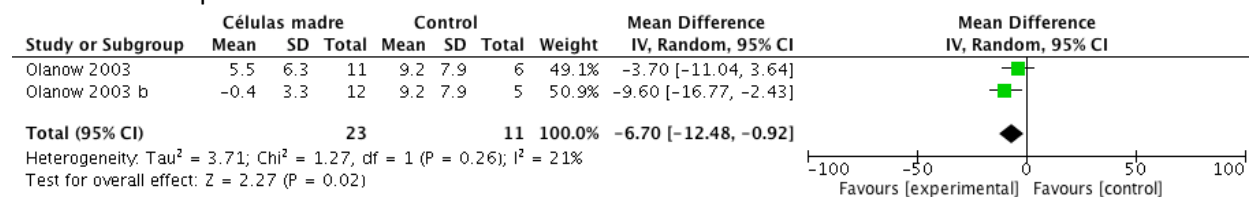


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

Células madre para pacientes con enfermedad de Parkinson						
Pacientes	Pacientes con enfermedad de Parkinson					
Intervención	Uso de células madre					
Comparación	Tratamiento farmacológico					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Células madre	CON Células madre	Diferencia** (IC 95%)		
UPDRS total en periodo con medicación (0-160)	-- (1 estudio/34 pacientes) [3]	6,7 puntos	14,7 puntos	DM: 7,96 más (4,68 a 11,25 más)	⊕⊕○○ ¹ Baja	El uso de células madre podría tener algún efecto sobre el UPDRS total con medicación, pero la certeza de la evidencia es baja.
UPDRS total en periodo sin medicación (0-160)	-- (1 estudio/34 pacientes) [3]	9,2	2,5	DM: 6,7 menos (12,48 menos a 0,92 menos)	⊕⊕○○ ¹ Baja	El uso de células madre podría tener algún efecto sobre el UPDRS total sin medicación, pero la certeza de la evidencia es baja.
Efectos adversos	No reportados				--	Los efectos adversos del uso de células madre en enfermedad de Parkinson no fue reportado.

IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

DM: Diferencia de media.

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

*El promedio en el grupo **SIN células madre** están basado en grupo control del ensayo clínico. El promedio en el grupo **CON células madre** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir de la diferencia de medias (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión ya que se trata de un único estudio, con un tamaño muestral pequeño. El intervalo de confianza es amplio.

**Se considera que clínicamente un cambio en la escala UPDRS de 4,1 a 4,5 puntos es mínimo y entre 8,5 y 10,3 puntos es moderado. Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Fishman PS, Reich SG, Weiner WJ. The clinically important difference on the unified Parkinson's disease rating scale. Archives of neurology. 2010;67(1):64-70.

Fecha de elaboración de la tabla: 11/01/2017

El panel consideró que existe considerable incertidumbre respecto a los potenciales beneficios de la terapia con células madres, dado que la evidencia proviene de un único estudio aleatorizado realizado en con una muestra muy pequeña.

Referencias

1. Astradsson A, Aziz TZ. Parkinson's disease: fetal cell or stem cell-derived treatments. *BMJ clinical evidence*. 2015;2015.
2. Polgar S, Morris ME, Reilly S, Bilney B, Sanberg PR. Reconstructive neurosurgery for Parkinson's disease: a systematic review and preliminary meta-analysis. *Brain research bulletin*. 2003;60(1-2):1-24.
3. Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl AJ, Sossi V, Brin MF, Shannon KM, Nauert GM, Perl DP, Godbold J, Freeman TB. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 2003;54(3):403-14.
4. Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel W, Kao R, Dillon S, Winfield H, Culver S, Trojanowski JQ, Eidelberg D, Fahn S. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 2001;344(10):710-9.
5. Freeman T, Watts R, Hauser R, Bakay R, Elias S, Stoessl A, Eidelberg D, Dinsmore J, Fink S. A prospective, randomized, double-blind, surgical placebo-controlled trial of intrastriatal transplantation of fetal porcine ventral mesencephalic tissue (neurocellPD) in subjects with Parkinson's disease. *Experimental Neurology*. 2002;175(2):426.
6. Blüml S, Kopyov O, Jacques S, Ross BD. Activation of neurotransplants in humans. *Experimental neurology*. 1999;158(1):121-5.
7. Hagell P, Schrag A, Piccini P, Jahanshahi M, Brown R, Rehn Crona S, Widner H, Brundin P, Rothwell JC, Odin P, Wenning GK, Morrish P, Gustavii B, Björklund A, Brooks DJ, Marsden CD, Quinn NP, Lindvall O. Sequential bilateral transplantation in Parkinson's disease: effects of the second graft. *Brain : a journal of neurology*. 1999;122 (Pt 6):1121-32.
8. Hauser RA, Freeman TB, Snow BJ, Nauert M, Gauger L, Kordower JH, Olanow CW. Long-term evaluation of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson disease. *Archives of neurology*. 1999;56(2):179-87.
9. O. Kopyov, D. Jacques, A. Lieberman, C. Duma, R. Rogers. Clinical study of fetal mesencephalic intracerebral transplants for the treatment of Parkinson's disease. *Cell Transplant*. 1996;5(2):327-337.
10. J. Kordower, J. Rosenstein, T. Collier, M. Burke, E. Chen, J. Li, L. Martel, A. Levey, E. Mufson, T. Freeman, C. Olanow. Functional fetal nigral grafts in a patient with Parkinson's disease: chemoanatomic, ultrastructural, and metabolic studies. *J. Comp. Neurol*. 1996;37:203-230.
11. J. Kordower, C. Goetz, T. Freeman, C. Olanow, . Dopaminergic transplants in patients with Parkinson's disease: neuroanatomical correlates of clinical recovery. *Exp. Neurol*. 1997;144:41-46.
12. P. Remy, Y. Samson, P. Hantraye, A. Fontaine, G. Defer, J. Mangin. Neural grafting in five parkinsonian patients: correlations between PET and clinical evolution. *Ann. Neurol*. 1995;38:580-588.
13. Jacques DB, Kopyov OV, Eagle KS, Carter T, Lieberman A. Outcomes and complications of fetal tissue transplantation in Parkinson's disease. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 1999;72(2-4):219-24.

14. Kopyov OV, Jacques DS, Lieberman A, Duma CM, Rogers RL. Outcome following intrastriatal fetal mesencephalic grafts for Parkinson's patients is directly related to the volume of grafted tissue. *Experimental neurology*. 1997;146(2):536-45.
15. Defer GL, Geny C, Ricolfi F, Fenelon G, Monfort JC, Remy P, Villafane G, Jeny R, Samson Y, Keravel Y, Gaston A, Degos JD, Peschanski M, Cesaro P, Nguyen JP. Long-term outcome of unilaterally transplanted parkinsonian patients. I. Clinical approach. *Brain : a journal of neurology*. 1996;119 (Pt 1):41-50.
16. Wenning GK, Odin P, Morrish P, Rehnrcrona S, Widner H, Brundin P, Rothwell JC, Brown R, Gustavii B, Hagell P, Jahanshahi M, Sawle G, Björklund A, Brooks DJ, Marsden CD, Quinn NP, Lindvall O. Short- and long-term survival and function of unilateral intrastriatal dopaminergic grafts in Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 1997;42(1):95-107.
17. M. Peschanski, G. Defer, J. N'Guyen, F. Ricolfi, J. Monfort, P. Remy. Bilateral motor improvement and alteration of l-Dopa effect in two patients with Parkinson's disease following intrastriatal transplantation of foetal ventral mesencephalon. *Brain*. 1994;117:487-499.
18. O. Lindvall, S. Rehnrcrona, P. Brundin, B. Gustavii, B. Astedt, H. Widner, T. Lindholm, A. Björklund, K. Leenders, J. Rothwell, R. Frackowiak, C. Marsden, B. Johnels, G. Steg, R. Freedman, B. Hoffer, A. Seiger, M. Bygdeman, I. Stromberg, L. Olson. Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease: a detailed account of methodology and a 6-month follow-up. *Arch. Neurol*. 1990;46:615-631.
19. Brundin P, Pogarell O, Hagell P, Piccini P, Widner H, Schrag A, Kupsch A, Crabb L, Odin P, Gustavii B, Björklund A, Brooks DJ, Marsden CD, Oertel WH, Quinn NP, Rehnrcrona S, Lindvall O. Bilateral caudate and putamen grafts of embryonic mesencephalic tissue treated with lazarooids in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*. 2000;123 (Pt 7):1380-90.
20. Freed CR, Breeze RE, Schneck SA. Transplantation of fetal mesencephalic tissue in Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 1995;333(11):730-1.
21. Schumacher JM, Ellias SA, Palmer EP, Kott HS, Dinsmore J, Dempsey PK, Fischman AJ, Thomas C, Feldman RG, Kassissieh S, Raineri R, Manhart C, Penney D, Fink JS, Isacson O. Transplantation of embryonic porcine mesencephalic tissue in patients with PD. *Neurology*. 2000;54(5):1042-50.
22. Freeman TB, Olanow CW, Hauser RA, Nauert GM, Smith DA, Borlongan CV, Sanberg PR, Holt DA, Kordower JH, Vingerhoets FJ. Bilateral fetal nigral transplantation into the postcommissural putamen in Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 1995;38(3):379-88.
23. Widner H, Tetrad J, Rehnrcrona S, Snow B, Brundin P, Gustavii B, Björklund A, Lindvall O, Langston JW. Bilateral fetal mesencephalic grafting in two patients with parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *The New England journal of medicine*. 1992;327(22):1556-63.

PREGUNTA 7.- AGONISTA DOPAMINÉRGICO COMPARADO CON LEVODOPA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON DE NOVO

Pregunta solicitada: En personas con enfermedad de Parkinson de novo, ¿Se debe usar agonistas dopaminérgicos en comparación a usar levodopa?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Personas con enfermedad de Parkinson (EP) en etapa inicial

INTERVENCIÓN

Agonistas dopaminérgicos

COMPARACIÓN

Levodopa

DESENLACE (OUTCOME)

Mejoría de síntomas (escala UPDRS), discinesias, efectos adversos, abandonos

Resumen de la evidencia identificada

Se encontraron 6 revisiones sistemáticas que incluyen 19 ensayos controlados aleatorizados pertinentes a la pregunta.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	6 [1-6]
Estudios primarios	5 [7-11]

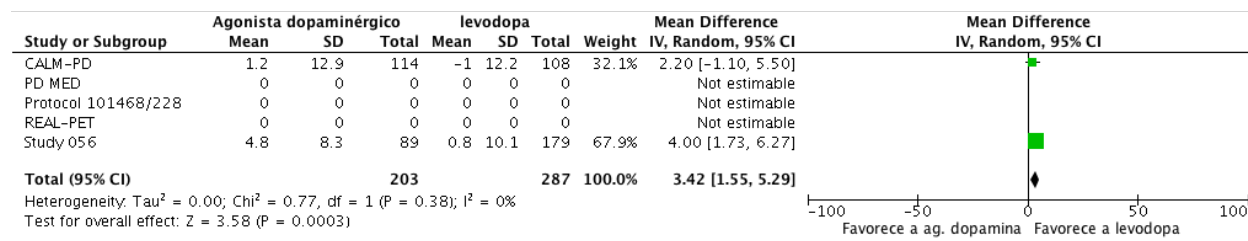
[Link a la pregunta en LOVE](#)

Estimador del efecto

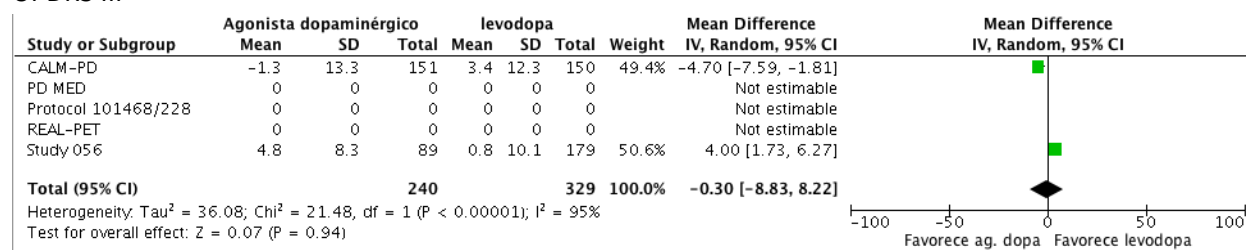
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia [Agonistas dopaminérgicos versus levodopa para la enfermedad de Parkinson](#). Dado que ninguna revisión sistemática identificada incluyó todos los estudios primarios relevantes, se rehízo el metanálisis.

Metanálisis

UPDRS II



UPDRS III



Discinesias

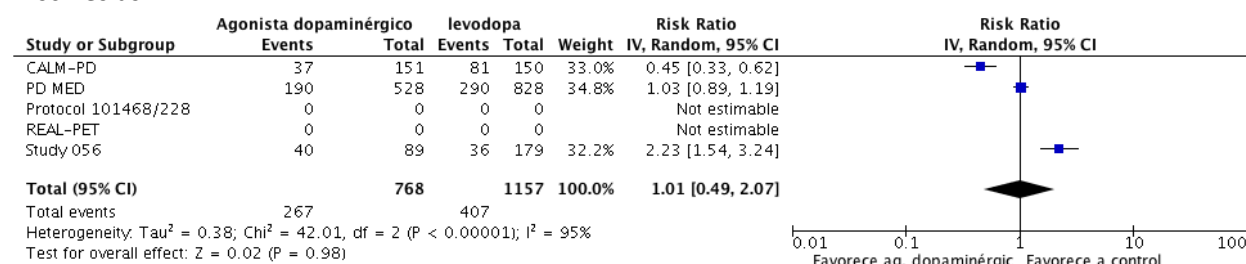


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

Ropinirol versus levodopa para enfermedad de Parkinson en etapa inicial						
Pacientes Intervención Comparación	Pacientes con enfermedad de Parkinson mayores de 70 años Agonistas dopaminérgicos (AD): Ropinirol, pramipexol o rotigotina Levodopa					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON levodopa	CON SD	Diferencia (IC 95%)		
Actividades de la vida diaria Escala UPDRS II - 0 a 52 puntos	-- (2 ensayos) [7,9]	9 puntos*	12,42 puntos	DM: 3,42 más (1,55 más a 5,29 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Los agonistas dopaminérgicos probablemente llevan a una pequeña mejoría en las actividades de la vida diaria, en comparación a levodopa.
Alteraciones motoras Escala UPDRS III - 0 a 108 puntos	-- (2 ensayos) [7,9]	22 puntos	21,7 puntos	DM: 0,3 menos (8,83 menos a 8,22 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Los agonistas dopaminérgicos y la levodopa podrían ser similares en su efecto sobre las alteraciones motoras.
Discinesias	RR 1,01 (0,49 a 2,07) (3 ensayos) [7,9,11]	352 por 1000	355 por 1000	Diferencia: 3 personas más (179 menos a 376 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	El riesgo de discinesias podría no ser diferente entre los agonistas dopaminérgicos y la levodopa, pero la certeza de la evidencia es baja.

IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

DM: Diferencia de medias

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

*Los riesgos **CON levodopa** están basados en el riesgo en el grupo control del ensayo 056 (7), ya que ninguna de las revisiones entrega más información sobre este valor en el resto de los estudios. El riesgo **CON ropinirol** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir de la diferencia de medias (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por imprecisión, ya que el intervalo incluye la posibilidad de no efecto y la de un efecto pequeño.

² Se disminuyó la certeza de la evidencia por inconsistencia por I² > 90%

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

Referencias

1. Zhuo C, Zhu X, Jiang R, Ji F, Su Z, Xue R, Zhou Y. Comparison for Efficacy and Tolerability among Ten Drugs for Treatment of Parkinson's Disease: A Network Meta-Analysis. Scientific reports. 2017;8:45865.

2. van Hilten, Claudia C Ramaker, Rebecca Stowe, Natalie Ives. Bromocriptine versus levodopa in early Parkinson's disease. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2007;(4):CD002258.
3. Thorlund K, Wu P, Druyts E, Eapen S, Mills EJ. Nonergot dopamine-receptor agonists for treating Parkinson's disease - a network meta-analysis. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2014;10:767-76.
4. Baker WL, Silver D, White CM, Kluger J, Aberle J, Patel AA, Coleman CI. Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism & related disorders*. 2009;15(4):287-94.
5. Rebecca Stowe, Natalie Ives, Carl E Clarke, van Hilten, Joaquim Ferreira, Robert J Hawker, Laila Shah, Keith Wheatley, Richard Gray. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2008;(2):CD006564.
6. Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Tolerability and safety of ropinirole versus other dopamine agonists and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2010;33(2):147-61.
7. **Study 056** - Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *The New England journal of medicine*. 2000;342(20):1484-91.
8. **REAL-PET** - Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, Nahmias C, Lang AE, Rascol O, Ribeiro MJ, Remy P, Poewe WH, Hauser RA, Brooks DJ, REAL-PET Study Group. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Annals of neurology*. 2003;54(1):93-101.
9. **CALM-PD** - Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, Kieburtz K, Lang A, Marek K, McDermott M, Seibyl J et al, Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Archives of neurology*. 2004;61(7):1044-53.
10. **Protocol 101468/228** - Watts RL, Lyons KE, Pahwa R, Sethi K, Stern M, Hauser RA, Olanow W, Gray AM, Adams B, Earl NL, 228 Study Investigators. Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25(7):858-66.
11. **PD Med** - PD Med Collaborative Group, Gray R, Ives N, Rick C, Patel S, Gray A, Jenkinson C, McIntosh E, Wheatley K, Williams A, Clarke CE. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2014;384(9949):1196-205.

PREGUNTA 8.- AGONISTA DOPAMINÉRGICO MÁS LEVODOPA COMPARADO CON LEVODOPA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON DE NOVO

Pregunta solicitada: En personas con enfermedad de Parkinson de novo, ¿Se debe usar agonistas dopaminérgicos + levodopa en comparación a usar levodopa?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Personas con enfermedad de Parkinson (EP) en etapa inicial

INTERVENCIÓN

Agonistas dopaminérgicos (ropinirol, rotigotina o pramipexol) + levodopa

COMPARACIÓN

Levodopa

DESENLACE (OUTCOME)

Mejoría de síntomas (escala UPDRS), discinesias, efectos adversos, abandonos

Resumen de la evidencia identificada

Si bien existen múltiples revisiones sistemáticas evaluando el efecto de los agonistas dopaminérgicos, con o sin levodopa, ninguno de los ensayos identificados en estas compara la pregunta de interés.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	0
Estudios primarios	0

Estimador del efecto

No aplica

Metanálisis

No aplica

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

No aplica

Fecha: 10/01/2018

Referencias

No aplica