

Lima, octubre de 2020

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 0019-2020

**Eficacia y seguridad del dispositivo electrodos
para estimulación cerebral profunda
para pacientes con enfermedad de Parkinson
avanzado**



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – RÁPIDA

Eficacia y seguridad del dispositivo electrodos para estimulación cerebral profunda para pacientes con enfermedad de Parkinson avanzado

Ciudad de Lima / Perú / octubre 2020

Dr. César Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. Lely Solari Zerpa
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN
SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a la solicitud del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.

Autor

María Calderón¹

Revisores

Ericson Gutierrez¹

Nora Reyes¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Eficacia y seguridad del dispositivo electrodos para estimulación cerebral profunda para pacientes con enfermedad de Parkinson avanzado. Elaborado por María Calderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, setiembre 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 019-2020.

Para la elaboración del presente informe de ETS-R se siguió el Manual Metodológico para elaborar documentos técnicos de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) rápidas. MAN-CNSP-004 aprobado con RD N° 84-2018-DG-CNSP/INS del 01 de julio de 2018.

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. INTRODUCCIÓN.....	11
II. OBJETIVO.....	14
III. MÉTODO.....	14
IV. RESULTADOS.....	17
V. CONCLUSIONES.....	24
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES	25
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	25
VIII. FINANCIAMIENTO	25
IX. REFERENCIAS	25

MENSAJES CLAVE

- La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad degenerativa progresiva que se caracteriza por temblor de reposo, rigidez, bradicinesias e inestabilidad postural. Se produce por la muerte de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, tracto extrapiramidal del cerebro medio, además de acumulación de proteínas en el sistema nervioso central, autonómico y periférico. Las nuevas terapias de tratamiento se enfocan en estrategias no dopaminérgicas que permitan controlar o eliminar las complicaciones motoras o proporcionar un estímulo dopaminérgico más fisiológico.
- La estimulación cerebral profunda (ECP) es un tratamiento indicado en pacientes con complicaciones motoras en la EP. La técnica consiste en la colocación quirúrgica de guías transcraneales en áreas específicas que controlan el movimiento, en el núcleo subtalámico (NST) o globo pálido interno (GPi), y que se unen a una batería en el pecho, similar a la de un marcapaso. Su función es liberar estímulos eléctricos, por medio de los cuales bloquearían señales anormales que causan los síntomas motores de la EP.
- El objetivo del presente documento es evaluar la eficacia y seguridad del dispositivo electrodos para estimulación cerebral profunda para pacientes con enfermedad de Parkinson avanzado.
- Se seleccionaron dos RS, cuatro GPC y tres ETS. No se encontraron evaluaciones económicas del Perú o de la región acerca de la tecnología de interés.
- La calidad de la evidencia con respecto a ECP en EP es moderada. Basados en RS de ECAs, se evidencia que existe beneficios clínicos de ECP comparado con tratamiento médico estándar como mejora de la discapacidad y calidad de vida. Al compararse de acuerdo con el lugar de estimulación, no se encuentran diferencias entre NST o GPi. En general, los documentos de GPC y ETS recomiendan a la tecnología para el manejo de EP.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.

a. Cuadro clínico

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad degenerativa progresiva que se caracteriza por temblor de reposo, rigidez, bradicinesias e inestabilidad postural. Se produce por la muerte de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, tracto extrapiramidal del cerebro medio, además de acumulación de proteínas en el sistema nervioso central, autónomico y periférico. Las nuevas terapias de tratamiento se enfocan en estrategias no dopaminérgicas que permitan controlar o eliminar las complicaciones motoras o proporcionan un estímulo dopaminérgico más fisiológico.

b. Tecnología sanitaria

La estimulación cerebral profunda (ECP) es un tratamiento indicado en pacientes con complicaciones motoras en la EP. La técnica consiste en la colocación quirúrgica de guías transcraneales en áreas específicas que controlan el movimiento, en el núcleo subtalámico (NST) o globo pálido interno (GPi), y que se unen a una batería en el pecho, similar a la de un marcapaso. Su función es liberar estímulos eléctricos, por medio de los cuales bloquearía señales anormales que causan los síntomas motores de la EP.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad del dispositivo electrodos para estimulación cerebral profunda para pacientes con enfermedad de Parkinson avanzado.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de neurología, y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

RESULTADOS

Se seleccionaron dos RS, cuatro GPC y tres ETS. No se encontraron evaluaciones de económicas de Perú o de la región acerca de la tecnología de interés.

Una RS (2018) evaluó la eficacia y seguridad de la ECP para el tratamiento de la EP. La búsqueda incluyó 8 ECAs de diseño paralelo (N=1189, edad media=59.6, excepto por 2 estudios con reclutamiento temprano) hasta la mayo del 2018. Los objetivos primarios para eficacia fueron: discapacidad según la escala UPDRS, calidad de vida, reducción en la dosis de levodopa; y los objetivos secundarios para seguridad fueron: pacientes con eventos adversos (EAs) y número total de EAs. Los comparadores fueron ECP de cualquier tipo comparado con mejor terapia médica. El UPDRS mejoró significativamente para el grupo de ECP en comparación al grupo de mejor terapia médica (-5.14 (-6.18, -4.10); $P < 0.00001$). Se disminuyó la dosis de levodopa significativamente en el grupo de ECP comparado al grupo de terapia médica (-418.25, (-570.48, -266.02); $P < 0.00001$. El riesgo de que un paciente experimente un EA fue significativamente mayor en el grupo de ECP en comparación al grupo de tratamiento médico ((2.12 (1.26, 3.59); $P = 0.005$).

En el 2018 se publicó una RS para comparar la eficacia de ECP de acuerdo con la localización del estímulo ya sea NST o GPi. La búsqueda se realizó hasta marzo del 2017, incluyendo 5 ECAs (N=3267, edad media = 59.1). Se investigó el objetivo primario según la parte 3 del UPDRS para evaluación de temblor. Al comparar por localización (NST vs GPi) no se encontró diferencias. De la misma forma no se vio una asociación del efecto de la medicación dopaminérgica en la eficacia del ECP. Además, se evaluaron los sub-scores post-ECP en NST o en el GPi, cada una de las 5 sesiones post-ECP fueron significativos con disminución de temblores, pero no se mostró diferencia entre los grupos.

Dos GPC (España 2012, México 2010) consideran ECP ya sea del NST o GPi como una opción eficaz para pacientes con EP. Una de estas GPC (España 2012) menciona adicionalmente que, aunque ECP del NST sea elegido en la mayoría de los casos, se debe considerar el GPi en pacientes seleccionados (menor umbral de discinesias o mayor riesgo de deterioro anímico o cognitivo). Una GPC (Chile 2010) no menciona ECP como una opción para el manejo de EP.

Dos ETS (Brasil 2019, Irlanda 2012) recomiendan el uso de ECP ya sea del NST o GPi comparado con el tratamiento médico estándar dado que mejora la calidad de vida y la función motora por lo que estas son incluidas dentro de sus políticas de cobertura. Una ETS (Canadá 2005) no encuentra evidencia concluyente acerca de sus beneficios por lo que se requiere estudios más rigurosos.

CONCLUSIONES

La evidencia con respecto a ECP en EP es moderada. Basados en RS de ECAs, se evidencia que existe beneficios clínicos de ECP comparado con tratamiento médico estándar como mejora de la discapacidad y calidad de vida. Al compararse de acuerdo con el lugar de estimulación no se encuentran diferencias entre NST o GPi. En general, los documentos de GPC y ETS recomiendan a la tecnología para el manejo de EP.

PALABRAS CLAVES: electrodos para estimulación cerebral profunda, enfermedad de Parkinson, Parkinson avanzado

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Cuadro clínico

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad degenerativa progresiva que se caracteriza por temblor de reposo, rigidez, bradicinesias e inestabilidad postural. (1) Se produce por la muerte de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, tracto extrapiramidal del cerebro medio, además de acumulación de proteínas en el sistema nervioso central, autonómico y periférico. (2) Según la OMS, la incidencia de la enfermedad fue de 1/100 en el año 2016, y llegaría a afectar hasta 12 millones de personas en todo el mundo para el año 2030. En el Perú, el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN) estimó en el año 2014 que el 1% de la población (300 mil personas) tenían EP. Cada año se notifican entre 2 mil y 3 mil casos nuevos en el país y en Lima se calculan alrededor de 10 mil personas afectadas. (3)

El diagnóstico de la EP se basa en el examen físico e historia clínica. Los criterios clínicos diagnósticos incluyen la presencia de parkinsonismo, definido como bradicinesia con temblor de reposo o rigidez, o ambos; además de 2 de los 4 criterios de soporte: temblor de reposo, mejoría dramática con terapia dopaminérgica, presencia de discinesias inducidas por levodopa y la presencia de pérdida olfatoria o denervación simpática cardíaca demostrada en la cintigrafía miocárdica. (2) Los síntomas motores tienen un inicio unilateral, y asimétrico persistente. Los síntomas no motores incluyen disturbios del sueño, hiposmia, disturbios en la función autonómica, incapacidad cognitiva, trastornos del estado de ánimo y dolor. (4) No se definen hallazgos importantes en la resonancia magnética y los marcadores genéticos aún están en estudio. (5)

Además de las dificultades motoras, los pacientes presentan alteraciones neuropsicológicas y desarrollan demencia, sobre todo en estadios avanzados en un 25-30%. El patrón de deterioro es de inicio leve y de tipo fronto-subcortical, mientras que en la demencia está dado por un déficit por alteración de zonas corticales posteriores. (1)

Se define EP avanzada después de en promedio más de 10 años desde el momento del diagnóstico, (5) cuando los pacientes experimentan fluctuaciones de su situación clínica

alternando periodos de buen control (estadio “on”) y mal control sintomático con fármacos (estadio “off”), los cuales pueden afectar tanto a los síntomas motores como a los no motores y llegan a ser no controlables con las terapias convencionales. (6)

El tratamiento convencional para EP es con levodopa, considerado el fármaco más eficaz para controlar los síntomas motores de la EP inicial y avanzada; los agonistas dopaminérgicos no ergólinicos (ropinirol, pramipexol, rotigotina) son eficaces en la reducción del tiempo “off” en pacientes con EP y fluctuaciones motoras, también se pueden usar en monoterapia en la EP inicial y asociados a levodopa en la EP avanzada. La apomorfina en inyección subcutánea es útil en la EP avanzada y rescate de la situación “off”. La asociación levodopa/entacapona es eficaz en la EP avanzada y puede disminuir el tiempo “off”, comparado a la levodopa sola, pudiendo ser usada en pacientes no ancianos con EP avanzada con o sin fluctuaciones motoras. Los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (entacapona y tolcapona) son una opción en la EP avanzada mientras que la amantadina se utiliza en monoterapia o como coadyuvante, demostrando ser eficaz en la reducción de discinesias relacionadas con la levodopa. Es claro que el tratamiento convencional es altamente efectivo en etapas iniciales y medias de la EP, pero tiene limitaciones con la progresión de la enfermedad. (7)

Las nuevas terapias de tratamiento se enfocan en estrategias no dopaminérgicas que permitan controlar o eliminar las complicaciones motoras o proporcionan un estímulo dopaminérgico más fisiológico. Para muchos pacientes con EP avanzada se requiere un cambio de estrategia que incluye el empleo de técnicas agresivas (incluyendo apomorfina en infusión, infusión intestinal continua de levodopa/carbidopa o estimulación cerebral profunda (ECP), convirtiendo a la EP, desde el punto de vista terapéutico, en una enfermedad médico-quirúrgica. (7)

1.2 Descripción de la tecnología

La estimulación cerebral profunda (ECP) es un tratamiento indicado en pacientes con complicaciones motoras en la EP. La técnica consiste en la colocación quirúrgica de guías transcraneales en áreas específicas que controlan el movimiento, en el núcleo subtalámico (NST) o globo pálido interno (GPi), y que se unen a una batería en el pecho,

similar a la de un marcapasos. (2, 4) Su función es liberar estímulos eléctricos, por medio de los cuales bloquearía señales anormales que causan los síntomas motores de la EP. (5)

Existen indicaciones especiales para la ECP, como el temblor refractario al tratamiento con levodopa. (7) Especialmente, la ECP del NST es una buena opción para tratar los temblores. La ECP bilateral del NST mejora los criterios del UPDRS II y UPDRS III en promedio 50-60% del estado “off” preoperatorio. (4) Los criterios del UPDRS (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale, por sus siglas en inglés) se utilizan para evaluar a los pacientes con EP, la cual consiste de 4 partes: I) Estado mental, II) Actividades de la vida diaria, III) Exploración de aspectos motores y IV) Complicaciones del tratamiento. Su versión revisada también cuenta de 4 partes similares, es la versión de la Sociedad Internacional de Parkinson y desórdenes motores (MDS-UPDRS, **ver ANEXO 1**). (8) La efectividad del tratamiento se evalúa también con la calidad de vida, para la cual existen cuestionarios como el EuroQoL-5D y el PDQ-39 (por sus siglas en inglés, Parkinson’s Disease Questionnaire-39 items). Las dimensiones del PDQ-39, excepto el dominio PDQ-39 Dolor, así como el cuestionario EuroQoL-5D se correlacionan de manera significativa con la gravedad de la enfermedad. (9)

Los criterios de exclusión para usar ECP son: presentar demencia, psicosis aguda y depresión mayor. Se calcula que se realiza en pacientes con 10-13 años después de realizado el diagnóstico. Hay estudios donde incluso consideran que la ECP en estadios iniciales de la enfermedad podría mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir los EAs (eventos adversos) mejor que el tratamiento medicamentoso. (4)

La ECP es reversible y se puede ajustar según la progresión de la enfermedad. La mortalidad del procedimiento es <0.5% y los efectos adversos importantes incluyen: hemorragia intracranial o complicaciones relacionadas al dispositivo como infecciones y colocación errónea. (4)

La Food & Drug administration (FDA, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos, aprobó el dispositivo de Medtronic como ECP para el temblor parkinsoniano desde 1997. (10) y en el 2002 lo aprobó para ser usado en el NST y GPi en la EP avanzada, un año después se aprobó como uso humanitario en casos de distonía y en el 2016 se amplió su

cobertura para pacientes seleccionados de discinesia. (11) En Perú, DIGEMID cuenta con un registro sanitario para el dispositivo Activa de Medtronic, para Vercise™. (12)

II. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura del dispositivo electrodos para estimulación cerebral profunda para pacientes con enfermedad de Parkinson avanzado

III. MÉTODO

3.1 Formulación de pregunta PICO

Formulación de pregunta PICO

Se presenta la pregunta de investigación en la tabla 1

Tabla 2: Pregunta PICO

Población	❖ Pacientes adultos con enfermedad de parkinson avanzado
Intervención	❖ Electrodos para estimulación cerebral profunda
Comparador	❖ Tratamiento farmacológico o estándar
Outcome/Desenlace	❖ Mortalidad ❖ Discapacidad ❖ Supresión de temblores ❖ Eventos adversos asociados al procedimiento ❖ Calidad de vida
Diseño de estudio	❖ Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) ❖ Estudios observacionales ❖ Revisiones Sistemáticas (RS) ❖ Estudios de calidad de vida comparativos ❖ Guías de Práctica Clínica (GPC) ❖ Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS) ❖ Evaluaciones económicas (EE) de la región

3.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de neurología, y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

La fecha de búsqueda se realizó hasta junio del 2020 y sólo se recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el **Anexo 2**.

Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH)
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)
- RedETSA – OPS

3.3 Selección de estudios

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un medicamento se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas de ECAs que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects) (13). Debido a que en búsquedas preliminares se identificó la escasez de ECAs, se decidió incluir estudios observacionales de la tecnología de interés.

Si bien la búsqueda no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos 10 años, aunque si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) de la región latinoamericana.

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo por un revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo con el tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo con la Declaración PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y metaanálisis. (14, 15)

3.4 Extracción de datos

Los datos de cada fuente seleccionada fueron extraídos por un solo revisor y luego revisados por el equipo.

3.5 Evaluación de calidad metodológica

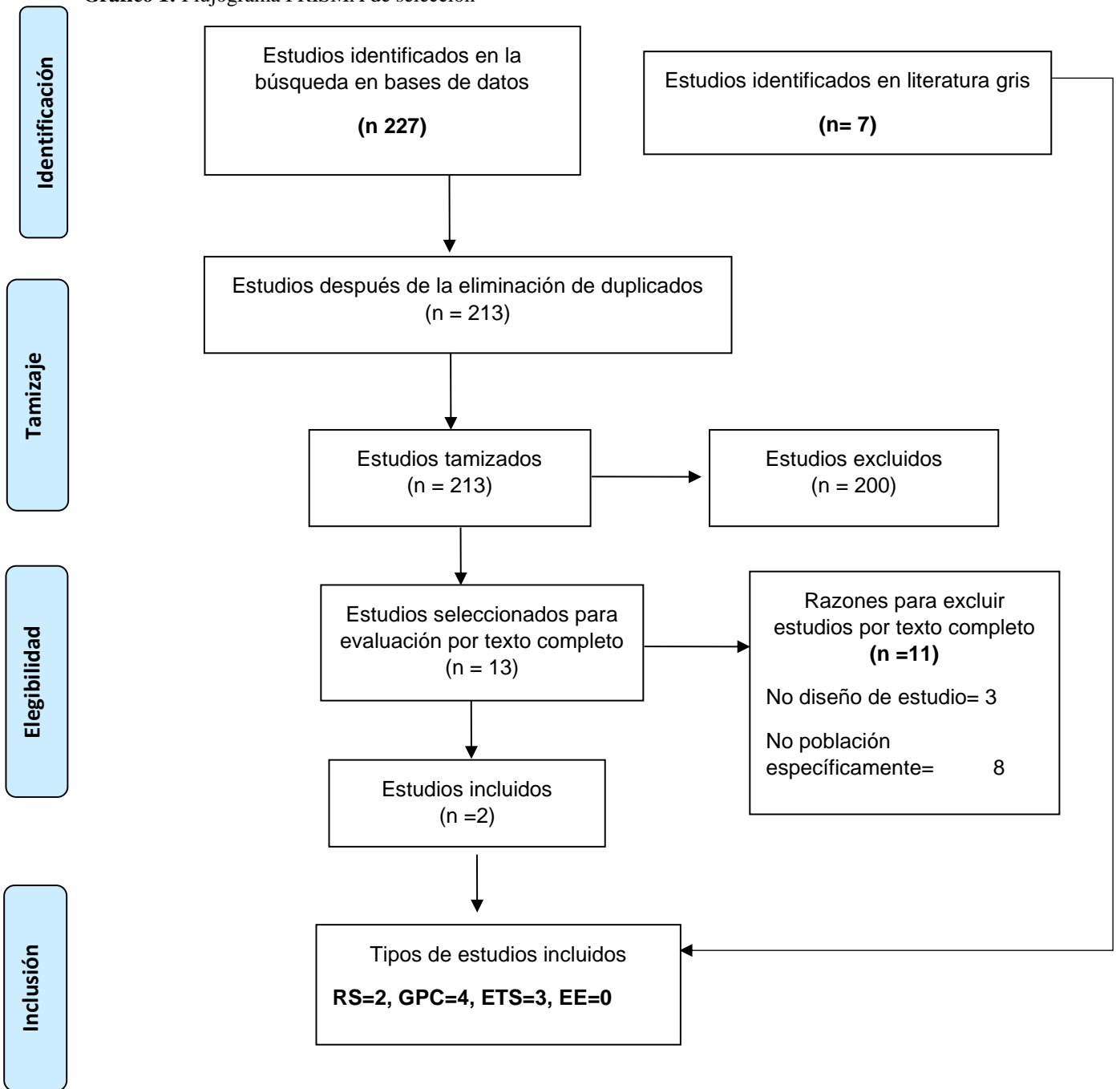
La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas fue evaluada por un revisor usando la herramienta AMSTAR (Measurement Tool to Assess Reviews). (16) Esta herramienta consta de 16 ítems distintos para evaluar los métodos usados en las revisiones sistemáticas. Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), si parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. Finalmente se obtienen puntajes de: a) Alta calidad, b) moderada calidad, c) baja calidad y d) críticamente baja calidad.

IV. RESULTADOS

Se seleccionaron dos RS, cuatro GPC y tres ETS. No se encontraron evaluaciones de económicas del Perú o de la región acerca de la tecnología de interés.

El flujograma de selección de estudios se presenta en el **Grafico 1**.

Gráfico 1: Flujograma PRISMA de selección



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
 For more information, visit www.prisma-statement.org.

4.1 Estudios de eficacia y seguridad

En el 2018, Bratsos et al publicó en Reino Unido una RS y metaanálisis sobre la eficacia y seguridad de la ECP para el tratamiento de la EP. La búsqueda incluyó 8 ECAs de diseño paralelo (N=1189, edad media=59.6, excepto por 2 estudios con reclutamiento temprano) hasta la mayo del 2018. Los objetivos primarios para eficacia fueron: discapacidad según la escala UPDRS (en **Anexo 1**), calidad de vida con el cuestionario PDQ-39 para Parkinson, reducción en la dosis de Levodopa; y los objetivos secundarios para seguridad fueron: pacientes con EAs y número total de EAs. Los comparadores fueron ECP de cualquier tipo comparado con mejor terapia médica. Se presentaron los resultados según diferencia de medias e IC 95%. El UPDRS mejoró significativamente para el grupo de ECP en comparación al grupo de mejor terapia médica (-5.14 (-6.18, -4.10); $P < 0.00001$), para UPDRS-I (-0.30, (-0.55, -0.055); $P = 0.02$), UPDRS-II “on” (-1.88 (-3.32, -0.43); $P = 0.01$) y “off” (-7.44 (-9.19, -5.68); $P < 0.00001$), UPDRS-III “on” (-4.56 (-6.00, -3.11); $P < 0.00001$) y “off” (-15.50 (-18.39, -12.60); $P < 0.00001$), y UPDRS-IV (-3.50 (-4.15, -2.84); $P < 0.00001$). Se disminuyó la dosis de levodopa significativamente en el grupo de ECP comparado al grupo de terapia médica (-418.25, (-570.48, -266.02); $P < 0.00001$). El riesgo de que un paciente experimente un EA fue significativamente mayor en el grupo de ECP en comparación al grupo de tratamiento médico ((2.12 (1.26, 3.59); $P = 0.005$). El número total de EA fue de 332 para el grupo de ECP y 186 para tratamiento médico, los EA fueron subcategorizados a muerte (9 vs 47), cirugía o relacionado al dispositivo (90 vs 2), específico de ECP (69 vs 0), EP y relacionado a medicamento (100 vs 134) y no relacionado u otros (64 vs 47) para el grupo de ECP vs el grupo de tratamiento médico, respectivamente. Los EAs presentaron una distribución no paramétrica, se usó el test de Mann-Whitney U para compararlos, lo cual reveló que el número total de EAs fue significativamente más alto en el grupo de ECP en comparación al grupo de tratamiento médico ($P < 0.00188$). Se realizó un análisis de subgrupo evaluando los efectos de tratamiento en EP temprana vs avanzada, no se encontró la influencia del estadio de EP en ningún valor UPDRS ($P > 0.05$ para todos los resultados), similar para PDQ-39 (test para diferencia de subgrupos: $P = 0.54$), la disminución del uso de levodopa fue el único resultado que mostró diferencia significativa en ambos subgrupos, mejoró en el estadio temprano de EP comparado al estadio avanzado (test para diferencia de subgrupos: $P < 0.00001$). (17)

El 2018 Wong et al publica en Estados Unidos una RS y metaanálisis comparando ECP del NST versus ECP del GPi para supresión de temblor en la enfermedad de Parkinson. La búsqueda se realizó hasta marzo del 2017, incluyendo 5 ECAs (N=3267, edad media = 59.1). Se investigó el objetivo primario según la parte 3 del UPDRS para evaluación de temblor. Se realizó un metaanálisis de efectos aleatorios para las comparaciones y se encontró una diferencia media estandarizada significativa (tamaño del efecto (ES)=0.36; SE (error estándar) =0.02; 95% IC=0.316–0.395; $P < 0.0001$. Este ES positivo significa una menor severidad del temblor durante las sesiones post implante de ECP a comparación del temblor de inicio. Al analizar por sitio de estimulación se encontraron dos tamaños de efecto importantes, a) 23 comparaciones para ECP del NST con ES=0.38; SE=0.038; 95% IC=0.314–0.385; $P < 0.0001$; $I^2=0.001\%$; y b) 23 comparaciones para ECP del GPi: ES=0.35; SE=0.26; 95% CI=0.30–0.40; $P < 0.0001$; $I^2=0.0\%$. Al comparar se mostró que los ES entre NST y GPi no fueron significativamente diferentes ($p=0.56$).

Estado de medicación “on” y “off”: se evaluó el efecto de los medicamentos dopaminérgicos para temblor, el Z test, reveló que los ES para el estado de medicamento “on” y “off” no fueron significativamente diferentes ($P=0.28$), quiere decir que ECP reduce la severidad del temblor sin importar la condición de la medicación.

Evaluación post-test (5 sesiones): se evaluaron los sub-scores post-ECP en NST o en el GPi en 5 momentos: a los 6, 12, 24, 36, y 60 meses; cada una de las sesiones post-ECP fueron significativas para disminución de temblor con ES entre 0.33 a 0.45. Sin embargo, los z-test individuales no lograron diferenciar los post-test. Consecuentemente, estos hallazgos indican que la eficacia de ECP se mantiene con el tiempo, al reducir los sub-scores para temblor iniciando a los 6 meses y manteniéndose hasta los 60 meses. También se realizó un análisis para determinar si los ES entre las sesiones post-test fueron diferentes de acuerdo con el sitio de estimulación, se encontraron tamaños de efecto comparables entre NST (ES=0.38) y GPi (ES=0.35) que colapsaron entre las 5 sesiones. Se realizó un análisis de variables para cada sitio de estimulación y sesión post-test, el análisis reveló tamaños de efecto significativo para todas las sesiones post-test $p < 0.05$) y que estos patrones fueron observados para ambos NST y GPi. Específicamente, en z-test reveló que sólo para NST, el ES a los 24 meses (ES=0.52) fue significativamente mayor que a los 6 meses (ES=0.28), mientras que no se halló este patrón para ECP en GPi. Estos hallazgos

indican que la población con ECP en NST tuvo un mayor beneficio (reducción de temblor) a los 24 meses en comparación de los 6 meses de seguimiento. (18)

Guías de práctica clínica

En el 2018, Rughani et al publican en Estados Unidos una GPC basada en evidencias sobre la ECP en el NST y el GPi para el tratamiento de EP. Se menciona que debido a la efectividad de la ECP bilateral en el NST o en el GPi son similares al tratar los síntomas motores de la EP, se debería considerar cualquiera de ellas en pacientes que son seleccionados para cirugía para síntomas motores. Si la finalidad de la cirugía es la reducción de los medicamentos dopaminérgicos, entonces se debe realizar el ECP en el NST en lugar de ECP en GPi. No se encuentra suficiente evidencia para realizar una recomendación general con respecto a reducción de discinesias, sin embargo, cuando no se espere la reducción de la medicación y se apunte a reducir la severidad de las discinesias por medicación “on”, se debe preferir GPi. Si se considera mejoría en la calidad de vida no se puede recomendar un procedimiento por sobre otro. Si se tiene dudas con respecto al deterioro cognitivo, especialmente rapidez de procesamiento y memoria en un paciente que será sometido a ECP, se debería considerar el uso de GPi en lugar de NST. Si existe preocupación con respecto al riesgo de depresión, se debe preferir la intervención en GPi en lugar de NST. No existe evidencia para recomendar ECP bilateral una técnica por sobre otra para minimizar el riesgo de EAs. (19)

En el 2012, el grupo Andaluz de trastornos del Movimiento y la Sociedad Andaluza de Neurología publican en España las recomendaciones de práctica clínica en la EP. Las recomendaciones de la guía refieren que la ECP bilateral del NST o del GPi es eficaz para mejorar los síntomas motores y la calidad de vida en pacientes seleccionados con EP idiopática. Una fase intermedia de la EP (≥ 5 años) y mantener una buena respuesta a la levodopa son factores pronósticos positivos; mientras que una fase avanzada, con presencia de síntomas axiales en “on” o de deterioro cognitivo, son factores pronósticos negativos. La opción quirúrgica se plantea en pacientes con mal control de los síntomas motores (temblor, fluctuaciones motoras y/o discinesias) siempre que no se asocien otros problemas que impliquen un balance beneficio-riesgo inaceptable. La ECP del NST y la ECP del GPi pueden ser igualmente eficaces para mejorar los síntomas motores y la

Eficacia y seguridad del dispositivo electrodos para estimulación cerebral profunda para pacientes con enfermedad de Parkinson avanzado

calidad de vida. Aunque el NST sea elegido en la mayoría de los casos, se debe considerar el GPi en pacientes seleccionados (menor umbral de discinesias o mayor riesgo de deterioro anímico o cognitivo). La ECP del núcleo ventral intermedio talámico puede plantearse en pacientes con parkinsonismo con temblor benigno y mayor riesgo de complicaciones con otras dianas. (20)

En el 2010, el ministerio de salud de Chile publica la GPC para el manejo de EP. Con respecto al tratamiento, mencionan a la levodopa como el fármaco más efectivo, seguido de agonistas dopaminérgicos con menor efectividad que levodopa, agentes colinérgicos, inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa indicados como coadyuvantes junto con levodopa. En la EP avanzada se considera el manejo quirúrgico, la asociación de agonistas dopaminérgicos o inhibidores de los agentes colinérgicos e inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, que pueden ser de utilidad si el problema es un menor tiempo de respuesta con levodopa. No se especifican técnicas quirúrgicas ni nuestra tecnología de interés. (21)

En el 2010, el consejo de salubridad general publica en México la GPC para el diagnóstico y tratamiento de la EP Inicial y avanzada en el tercer nivel de atención. Se menciona nuestra tecnología de interés en el tratamiento quirúrgico de EP, donde el éxito del mismo depende de los criterios de operabilidad. Debe destacarse que sólo del 5 al 10% de los pacientes con el diagnóstico de EP idiopática cumplen con los criterios que determinarán una buena respuesta al tratamiento. Tanto las ECP del GPi como del NST mejoran significativamente la puntuación del UPDRS en su parte motora, mejoran las discinesias y mejoran las actividades de la vida diaria. (22)

4.2 Evaluación de tecnologías sanitaria

En el 2019, Bernardo et al publicaron en Brasil una ETS para evaluar el uso de ECP en pacientes con EP. Se realizó una revisión de la literatura incluyendo 9 ECAs, doble ciego. Los resultados fueron presentados preferentemente en datos absolutos, riesgo absoluto, número necesario para tratar, número necesario para hacer daño, media y desviación estándar. Se encontraron beneficios de la intervención en pacientes con EP idiopática con tiempo de evolución mayor a 5 años, sin discapacidad cognitiva o problemas

Eficacia y seguridad del dispositivo electrodos para estimulación cerebral profunda para pacientes con enfermedad de Parkinson avanzado

psiquiátricos; sin control adecuado con la terapia medicamentosa pero respondedores a levodopa en un test agudo conducido por un neurólogo especializado. La ECP del NST o GPi comparado con el tratamiento médico optimizado por un periodo de hasta 24 meses, mejora la calidad de vida y la función motora, la dosis de L-dopa se reduce significativamente sólo con implantes en el NST. Los posibles daños identificados por la intervención son el riesgo incrementado de EAs (muerte por cualquier causa, suicidio, readmisión hospitalaria con empeoramiento de la movilidad o infección, caídas, distonía, estado confusional) en un índice variable entre 9-29% (número necesario para hacer daño=3-11). La ocurrencia de al menos un EA relacionado a la cirugía o al dispositivo (grupo ECP) varió entre 13-29% (media=17%). (23)

En 2012 se publica una ETS en Irlanda evaluando ECP para EP. ECP se usa para tratar los síntomas de trastornos neurológicos, este procedimiento no cura ni detiene la progresión de la enfermedad. Al contrario de la cirugía ablativa, la ECP es reversible y los parámetros de estimulación pueden ser ajustados para las necesidades de cada paciente. Se refiere que existe buena calidad de evidencia que muestra que ECP es más efectiva que la mejor terapia médica en el tratamiento de pacientes con EP que mejoran con levodopa pero que no pueden ser controlados con medicación. Los riesgos asociados con el procedimiento incluyen infección, disfunción del dispositivo, hemorragia cerebral, discinesia, síntomas axiales, trastorno del habla, contracción tónica muscular, parestesia del párpado y disturbios oculares, del comportamiento y problemas cognitivos. Se estimó que, al momento de publicación de la ETS, unas 460 personas en toda Irlanda se beneficiarían del tratamiento con ECP, de ellas unas 330 personas aún no reciben el tratamiento. (24)

En el 2005 la autoridad de salud de Ontario en Canadá publica una ETS sobre la ECP para EP y otros trastornos del movimiento. Se concluye que para probar que la ECP es más efectiva que la cirugía se requiere estudios más rigurosos. De la misma forma, se menciona que la comparación de ECP con terapia médica requiere seguimiento a largo plazo para determinar su efectividad, así como aspectos relacionados a la calidad de vida. Se menciona que el riesgo de hematoma (subdural, subaracnoideo, intraventricular o intracerebral) no es clínicamente significativo con ECP siendo de 3 a 5% por paciente por un ECP bilateral. Se han descrito efectos adversos cognitivos o del comportamiento que

incluyen depresión severa e intentos de suicidio. Los pacientes deben ser informados del riesgo de cese abrupto de ECP debido al cambio o malfuncionamiento del dispositivo. De esta forma, se ha descrito un riesgo teórico de síndrome neuroléptico maligno o diatermia en la región del dispositivo que podría causar daño severo neurológico. (25)

4.3 Evaluaciones económicas de la región

No se identificaron evaluaciones económicas de Perú o de la región.

4.4 Valoración del riesgo de sesgo

Las evaluaciones de calidad de las RS incluidas se encuentran en el **anexo 6**

V. CONCLUSIONES

La evidencia con respecto a ECP en EP es moderada. Basados en RS de ECAs, se evidencia que existe beneficios clínicos de ECP comparado con tratamiento médico estándar como mejora de la discapacidad y calidad de vida. Al compararse de acuerdo con el lugar de estimulación no se encuentran diferencias entre NST o GPi. En general, los documentos de GPC y ETS recomiendan a la tecnología para el manejo de EP.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

MC elaboró la estrategia de búsqueda para las diferentes fuentes de información, MC seleccionó los estudios, además desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactaron la versión preliminar del documento, cuyos procedimientos y resultados fueron presentados y consensuados con el equipo de UNAGESP. EG revisó la versión preliminar del documento. NR revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés con relación a los contenidos de este documento técnico.

Eficacia y seguridad del dispositivo electrodos para estimulación cerebral profunda para pacientes con enfermedad de Parkinson avanzado

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

IX. REFERENCIAS

1. DEY GARZÓN-GIRALDO ML, MONTOYA-ARENAS DA, CARVAJAL-CASTRILLÓN J. Perfil clínico y neuropsicológico: enfermedad de Parkinson/enfermedad por cuerpos de Lewy. CES Medicina. 2015;29(2).
2. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. Jama. 2020;323(6):548-60.
3. Condor IR, Atencio-Paulino JI, Contreras-Cordova CR. Características clínico-epidemiológicas de la enfermedad de parkinson en un hospital nacional de la sierra peruana %J Revista de la Facultad de Medicina Humana. 2019;19:14-21.
4. Radhakrishnan DM, Goyal V. Parkinson's disease: A review. Neurology India. 2018;66(Supplement):S26-s35.
5. Capriotti T, Terzakis K. Parkinson Disease. Home healthcare now. 2016;34(6):300-7.
6. Eficacia y seguridad del dispositivo electrodos para estimulación cerebral profunda para pacientes con enfermedad de Parkinson avanzado
7. Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, Burguera JA, Carrillo F, Castro A, et al. Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento. Parte II. Neurologia (Barcelona, Spain). 2013.
8. Alexoudi A, Alexoudi I, Gatzonis S. Parkinson's disease pathogenesis, evolution and alternative pathways: A review. Revue neurologique. 2018;174(10):699-704.
9. Cano-de la Cuerda R, Vela-Desojo L, Miangolarra JC, MacIas-MacIas Y, Muñoz-Hellín E. Calidad de vida relacionada con la enfermedad de Parkinson. Medicina (Buenos Aires). 2010;70:503-7.
10. Pre-Market Approval U.S.: U.S. Food & Drug Administration; [Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P960009>].
11. Humanitarian Device Exemption (HDE): U.S. Food and Drug Administration; [Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfhde/hde.cfm?id=375511>].
12. Registro Sanitario de dispositivos médicos Perú: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas; [Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/lisprocon.asp>].
13. Effectiveness Matters. The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). United Kingdom: The University of York; 2002.
14. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. BMJ. 2009;339: b2700.
15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7): e1000097.
16. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358: j4008.
17. Bratsos S, Karponis D, Saleh SN. Efficacy and Safety of Deep Brain Stimulation in the Treatment of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Cureus. 2018;10(10): e3474-e.

18. Wong JK, Cauraugh JH, Ho KWD, Broderick M, Ramirez-Zamora A, Almeida L, et al. STN vs. GPi deep brain stimulation for tremor suppression in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & related disorders*. 2019; 58:56-62.
19. Rughani A, Schwalb JM, Sidiropoulos C, Pilitsis J, Ramirez-Zamora A, Sweet JA, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation for the Treatment of Patients With Parkinson's Disease: Executive Summary. *Neurosurgery*. 2018;82(6):753-6.
20. Recomendaciones de Práctica Clínica en la Enfermedad de Parkinson España: Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento Sociedad Andaluza de Neurología; 2012 [Available from: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_521_Enfermedad_parkinson.pdf.
21. Guía Clínica ENFERMEDAD DE PARKINSON. Chile: MINSAL; 2010 [Available from: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/955578f79a0cef2ae04001011f01678a.pdf>.
22. Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Parkinson inicial y avanzada en el tercer nivel de atención México: Secretaría de Salud; 2010 [Available from: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/305_SSA_10_PARKINSON_3ER_NVL/EyR_Parkinson.pdf.
23. Bernardo WM, Rubira C, Silvinato A. Deep brain stimulation in parkinson disease %J *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2019; 65:541-6.
24. Health technology assessment of a national deep brain stimulation service in Ireland Ireland: Health information and quality authority; 2012 [Available from: <https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2017-01/HTA-Deep-Brain-Stimulation-Service.pdf>.
25. Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease and Other Movement Disorders Ontario, CA: Medical Advisory Secretariat. Ministry of Health and Long-Term Care 2005 [Available from: https://www.hqontario.ca/Portals/0/Documents/evidence/reports/rev_dbs_030105.pdf.
26. Rodríguez Violante M, Cervantes Arriaga A. La escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS-UPDRS): aplicación clínica e investigación. *Archivos de Neurociencias*. 2014;19(3):157-63.

X. ANEXOS

Anexo 1. Escala MDS UPDRS (26)

MDS-UPDRS Parte IA	
Deterioro cognitivo	Ansiedad
Alucinaciones y psicosis	Apatía
Ánimo depresivo	Disregulación dopaminérgica

MDS-UPDRS Parte IB	
Insomnio	Estreñimiento
Somnolencia diurna	Hipotensión ortostática
Dolor	Fatiga
Problemas urinarios	

MDS-UPDRS Parte II	
Habla	Escritura
Saliva y babeo	Pasatiempos
Masticación y deglución	Vuelta en cama
Comer	Temblor
Vestirse	Levantarse
Higiene	Caminar y equilibrio
Congelamiento o bloqueos	

MDS-UPDRS Parte III	
Lenguaje	Congelamiento de la marcha
Expresión facial	Estabilidad postural
Rigidez	Postura
Golpeteo de dedos de las manos	Espontaneidad global del movimiento
Movimientos con las manos	Temblor postural de las manos
Pronación-supinación de las manos	Temblor de acción de las manos
Golpeteo con los dedos de los pies	Amplitud del temblor de reposo
Agilidad de las piernas	Persistencia del temblor del reposo
Levantarse de la silla	Marcha

MDS-UPDRS Parte IV	
Tiempo con discinesias	Impacto de las fluctuaciones
Impacto funcional de discinesias	Complejidad de las fluctuaciones
Tiempo en estado OFF	Distonía en OFF

Anexo 2. Estrategias de búsqueda

Base de datos	Términos de búsqueda	Resultado
Pubmed/ MEDLINE	("parkinson disease"[MeSH Major Topic] OR "advanced parkinson disease"[Title/Abstract]) AND ("deep brain stimulation"[MeSH Major Topic] OR "deep brain stimulation"[Title/Abstract]) *Se utilizaron filtros para el análisis de evidencia	3722
	("parkinson disease"[MeSH Major Topic] OR "advanced parkinson disease"[Title/Abstract]) AND ("deep brain stimulation"[MeSH Major Topic] OR "deep brain stimulation"[Title/Abstract]) Filters: Systematic review	38
	("parkinson disease"[MeSH Major Topic] OR "advanced parkinson disease"[Title/Abstract]) AND ("deep brain stimulation"[MeSH Major Topic] OR "deep brain stimulation"[Title/Abstract]) Filters: Randomized control trials	136
LILACS/ IBECs	tw:((tw:("Parkinson disease" OR "enfermedad de parkinson"))) AND (tw:("Deep brain stimulation" OR "estimulacion cerebral profunda"))) AND (db:("LILACS"))	50
Cochrane Library	"deep brain stimulation" OR " deep brain stimulator" in All Text AND "Parkinson disease" in Title Abstract Keyword - in Cochrane Reviews (Word variations have been searched)	3

Anexo 3: EVALUACIÓN DE RIESGO PARA REVISIÓN SISTEMÁTICA INCLUIDA (AMSTAR2)

	Wong et al (2018)	Bratsos et al (2018)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	1	1
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	1	1
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	1	1
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	1	1
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	1	2
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	1	2
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	1	1
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	1	1
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	1	1
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	2	1
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	1	1
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	1	1
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	1	1

14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	1	1
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	1	1
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	1	1
Observaciones		
Puntaje global	17	18