

# Potencial terapéutico de la dehidroepiandrosterona para la enfermedad de Parkinson: protocolo de revisión del alcance

Pérez-Neri Iván <sup>1</sup>✉ | Diéguez-Campa Carlos Eduardo<sup>1,2,3</sup> | Sandoval Hugo<sup>4</sup> | Chávez Vivian-Aleisha<sup>5</sup>  
Castro-Martínez Elvira <sup>6</sup> | Ríos Camilo <sup>1</sup>

1. Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Insurgentes Sur 3877, Ciudad de México, 14269, México.
2. Instituto de Ciencias Biomédicas. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Av. Plutarco Elías Calles 1210, Foviste Chamizal, Ciudad Juárez, Chihuahua, 32310, México.
3. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Zona 1A. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), 03300, México.
4. Dirección General. Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra. Calzada México-Xochimilco 289; Arenal de Guadalupe, Ciudad de México, 14389, México.
5. Facultad de Medicina. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), Puebla, 72410, México.
6. Departamento de Emergencias. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Insurgentes Sur 3877, Ciudad de México, 14269, México.

## Correspondencia

Iván Pérez-Neri. Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Insurgentes Sur 3877, La Fama, Tlalpan. Ciudad de México, 14269, México

✉ [ipneri03@gmail.com](mailto:ipneri03@gmail.com)

## Abstract

**Antecedentes:** la enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por una pérdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales. Su tratamiento es sintomático y muestra una eficacia limitada. La dehidroepiandrosterona (DHEA) es una hormona producida en el cerebro. Varios estudios han informado sobre los efectos beneficiosos de dicho esteroide en modelos experimentales de EP y otras enfermedades humanas, pero su potencial para la EP no es concluyente. Por lo tanto, es necesario evaluar la evidencia actual para determinar el potencial terapéutico de la administración de DHEA para la EP, ya que podría ser un tratamiento efectivo y de bajo costo.

**Objetivos:** Este protocolo de revisión del alcance tiene como objetivo evaluar el potencial terapéutico de la administración de dehidroepiandrosterona en pacientes con EP.

**Criterios de inclusión:** Se incluirán los estudios que describan pacientes con EP que reciben DHEA y que reporten resultados sobre el curso de la enfermedad, la gravedad o los efectos adversos, comparados ya sea con un placebo, un tratamiento inactivo o un tratamiento estándar. Asimismo, se considerarán los modelos experimentales de EP que informen un efecto del tratamiento con DHEA en las medidas de neuroprotección (muerte celular, actividad motora, estrés oxidativo).

**Criterios de exclusión:** Se descartarán los estudios en idiomas diferentes al español o al inglés que no hayan podido ser traducidos satisfactoriamente o cuyos archivos de texto no hayan podido ser recuperados en su totalidad. Fuentes de información: los estudios se recuperarán de Web of Science, PubMed, Scopus, EBSCOhost, Cochrane Library, Google Scholar y de las colecciones particulares de los autores. No se considerarán otras fuentes.

**Gráficos de datos:** Los datos serán extraídos por un investigador y verificados por otro utilizando un formato piloto predefinido anteriormente probado. Los artículos de revisión no sistemática (narrativa, del alcance o similares) solo serán considerados para la síntesis narrativa. Este protocolo cumple con la declaración PRISMA 2020 y sus principales extensiones relacionadas (PRISMA-A, PRISMA-P, PRISMA-Scr). También cumple con lo estipulado en el Manual for Evidence Synthesis del Instituto Joanna Briggs.

**Palabras clave:** Sistema Nervioso Central, Dehidroepiandrosterona, Enfermedad de Parkinson, Mecanismos, Neuroprotección



## Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) implica un proceso neurodegenerativo de presentación generalmente esporádica. Inicialmente fue descrito por James Parkinson en 1817. Los síntomas de la EP incluyen bradicinesia, rigidez, temblor e inestabilidad postural; un daño asimétrico en las extremidades es suficiente para sospechar su diagnóstico.<sup>1</sup> Asimismo, la EP se caracteriza por cambios manifiestos en la marcha, como arrastre de pies y pasos cortos, avance lento con un leve desplazamiento angular y alteraciones en la postura y el equilibrio.<sup>2</sup> La EP es la forma más común de parkinsonismo. Su incidencia global varía entre 1.5 y 22 pacientes/100.000 habitantes/año,<sup>3</sup> y aumenta en pacientes mayores de 60 años, siendo el sexo masculino el más afectado, lo que se ha relacionado con la exposición a estrógenos y su efecto neuroprotector.

La lesión característica de la EP ocurre en la sustancia negra pars compacta (SN), que forma parte de los grupos dopaminérgicos mesencefálicos que inervan los ganglios basales. En la EP se produce una pérdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas del sistema nigroestriatal—con despigmentación y gliosis— simultánea a la aparición de cuerpos de Lewy en las neuronas supervivientes.

Actualmente, no existe una cura para esta enfermedad. Los tratamientos son sintomáticos y a menudo presentan una eficacia limitada.

Los medicamentos dopaminérgicos son el pilar de la terapia sintomática para los síntomas motores de la EP,<sup>4</sup> pero pueden generar efectos neurológicos y psiquiátricos secundarios. Se han propuesto ciertos tratamientos potenciales, tales como la estimulación cerebral profunda no invasiva, la terapia génica, la inmunoterapia, el trasplante de células y la neuromodulación de circuitos; sin embargo, como se mencionó anteriormente, todas las terapias son sintomáticas y no parecen ralentizar o revertir el curso natural de la enfermedad. Además, alrededor del 40% de los pacientes experimentan complicaciones notables después de cinco años incluso con medicamentos, por lo que el tratamiento de esta condición sigue siendo un desafío para las ciencias médicas.

Varios estudios han demostrado el efecto neuroprotector de la dehidroepiandrosterona (DHEA) en modelos de EP, desde cultivos celulares hasta primates no humanos (caso revisado en<sup>5</sup>). La DHEA es una hormona producida predominantemente en las glándulas suprarrenales y, en menor medida, a nivel gonadal, pero también se produce de novo en el cerebro.

Las concentraciones de DHEA suelen ser más altas en el cerebro que en el torrente sanguíneo. La DHEA es un precursor esencial de andrógenos y estrógenos; en los hombres, el 50% de los andrógenos provienen de la DHEA y de la dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS), en el caso de las mujeres premenopáusicas, el 75%. La DHEA y DHEAS disminuyen progresivamente con la edad,<sup>6,7</sup> lo que se asocia a enfermedades crónicas y neurodegenerativas.

Existen estudios sobre la suplementación con DHEA en adultos mayores que demuestran efectos benéficos para lupus eritematoso,<sup>8</sup> depresión,<sup>9</sup> colitis ulcerosa<sup>10</sup> y baja reserva ovárica.<sup>11,12</sup> También hay evidencia positiva de su uso como coadyuvante durante la inmunización contra tétanos e influenza,<sup>13</sup> hipertensión pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.<sup>14</sup>

Los efectos neuroprotectores de la DHEA siguen complejas vías de eventos genómicos y no genómicos celulares hasta su conversión en testosterona y dihidrotestosterona (DHT). A su vez, este efecto activa los receptores de andrógenos (RA), su conversión en estradiol y la posterior activación de los receptores de estrógenos (RE). Un estudio sobre astrocitos corticales e hipotalámicos aislados de ratas recién nacidas mostró su capacidad para sintetizar testosterona y estrógeno a partir de DHEA exógena. Por otro lado, la propia DHEA puede unirse y modular algunos receptores.

La exposición a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) proporciona un modelo de EP que permite estudiar los efectos neuroprotectores de las hormonas. Se han reportado diferencias por sexo en la sensibilidad a MPTP, observándose un efecto neurotóxico más significativo en roedores machos que en hembras.<sup>15-17</sup> Estudios en animales han demostrado que la administración de DHEA es tan efectiva como el 17 $\beta$ -estradiol para producir un efecto neuroprotector contra la toxicidad del MPTP.<sup>18</sup> Este tratamiento modula el sistema dopaminérgico a diferentes niveles.

Actualmente el tratamiento de la EP puede resultar costoso en comparación con otros trastornos neurológicos. De igual modo, con la transición epidemiológica y demográfica en curso, la EP puede convertirse en un problema de salud pública que ejercerá una enorme presión sobre los sistemas de salud públicos.

## Justificación

A medida que la enfermedad avanza, las alternativas de tratamiento para la EP pierden eficacia, lo que conduce a una peor calidad de vida, debida principalmente a complicaciones

motoras y no motoras. Esto refuerza la necesidad de evaluar la evidencia disponible y determinar el potencial terapéutico de la administración de DHEA en el tratamiento de la EP, ya que podría ser una opción efectiva y de bajo costo para los pacientes.

El registro o publicación de protocolos de revisión sistemática es importante por diversas razones: “planificar y documentar los métodos de revisión, actuar como protección contra la toma de decisiones arbitrarias durante la realización de la revisión, permitir a los lectores evaluar la presencia de informes selectivos en comparación con las revisiones completadas y, cuando se pone a disposición pública, reducir la duplicación de esfuerzos y potencialmente acelerar la colaboración”.<sup>19</sup> Sin embargo, esto no se cumple en la mayoría de los casos. Según algunos estudios, solo el 20% de las revisiones sistemáticas cuentan con un protocolo registrado o publicado.<sup>20</sup>

## Métodos

### Preguntas de investigación

Las preguntas de investigación para esta revisión se describen en la Tabla 1. Cabe mencionar que la pregunta de investigación secundaria tres —relacionada con el impacto financiero del tratamiento—, se incluyó según lo recomendado por el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones.<sup>21</sup>

**Tabla 1.** Preguntas de investigación para el protocolo de revisión del alcance

Tipo de pregunta	Esquema*	Descripción
Pregunta principal de investigación	CoCoPo (Condición, Contexto, Población) <sup>38</sup>	¿Cuál es el potencial terapéutico (Co) de la administración de dehidroepiandrosterona (Co) en pacientes con enfermedad de Parkinson (Pop)?
Pregunta de investigación secundaria 1	PICOC (Población, Intervención, Comparación, Resultado, Contexto) <sup>39</sup>	En la enfermedad de Parkinson (P), ¿la administración de dehidroepiandrosterona (I), en comparación con un tratamiento inactivo (C), podría disminuir la sintomatología (O) según estudios clínicos y preclínicos (C)?
Pregunta de investigación secundaria 2	CoCoPo (Condición, Contexto, Población) <sup>38</sup>	¿Cuáles son los posibles efectos secundarios (Co) de la administración de dehidroepiandrosterona (Co) en pacientes con enfermedad de Parkinson (Pop)?
Pregunta de investigación secundaria 3	MIP (Metodología, Temas, Participantes) <sup>40</sup>	¿Cuál podría ser el coste económico (M) de la administración de dehidroepiandrosterona (I) en pacientes con enfermedad de Parkinson (P)?
Pregunta de investigación secundaria 4	CIMO (Contexto, Intervención, Mecanismos, Resultados) <sup>41</sup>	Según los estudios publicados (C) sobre la administración de dehidroepiandrosterona (I), ¿qué mecanismos de acción (M) pueden ser beneficiosos para la enfermedad de Parkinson (O)?
Pregunta de investigación secundaria 5	MIP (Metodología, Temas, Participantes) <sup>40</sup>	¿La administración de dehidroepiandrosterona (M) modifica los indicadores de calidad de vida (I) en pacientes con enfermedad de Parkinson (P)?

## Objetivos

El objetivo principal de esta revisión del alcance será evaluar el potencial terapéutico de la administración de DHEA en pacientes con EP. Los objetivos secundarios son los siguientes:

- Evaluar si la administración de DHEA, en comparación a un tratamiento inactivo o estándar, podría disminuir la sintomatología en la EP según estudios clínicos y preclínicos.
- Evaluar cuáles son los posibles efectos secundarios de la administración de DHEA en pacientes con EP.
- Estimar cuál podría ser el coste económico de la administración de DHEA en pacientes con EP.
- Determinar cuáles mecanismos de acción de la DHEA pueden ser beneficiosos para la EP.
- Estimar si la administración de DHEA podría modificar los indicadores de calidad de vida en pacientes con EP.

## Desarrollo de protocolo

Determinamos el tipo apropiado de artículo de revisión de acuerdo con nuestras preguntas y objetivos de investigación mediante una herramienta en línea, como se expuso anteriormente.<sup>22</sup> El resultado fue una "revisión del alcance", disponible en <https://whatreviewisrightforyou.knowledgetranslation.net/map/results?id=5413&code=GAKWQRoevx>.

Consultamos el Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO, <https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/>), la Red Clínica Online de Evidencia sobre Cuidados y Terapéutica del JBI (JBI CONNECT+, <https://connect.jbiconnectplus.org/>), y el Ecosistema de Ciencia Abierta (OSF, por sus siglas en inglés, <https://osf.io/>), para buscar protocolos en curso para revisiones sistemáticas o del alcance relacionadas con nuestras preguntas de investigación. Sin embargo, no se obtuvieron registros relevantes (2 de julio de 2021). Nuestro protocolo fue redactado por el equipo de investigación y revisado según fue necesario. Los materiales de apoyo [apéndice A (ver más abajo) y listas de verificación de lineamientos] están disponibles a través de OSF ([https://osf.io/np2jr/?view\\_only=ffe214c3396a4c06b21b60e8a3b9188e](https://osf.io/np2jr/?view_only=ffe214c3396a4c06b21b60e8a3b9188e)), como se reportó previamente<sup>23</sup> (fecha de registro 14 de septiembre de 2021; última actualización 2 de octubre de 2021).

Nuestro equipo de investigación está conformado por diferentes perfiles: especialistas en investigación en ciencias clínicas, preclínicas y sociomédicas. El protocolo para esta revisión del alcance cumple con el Manual para la Síntesis de Evidencia del JBI,<sup>24</sup> complementado con los Ítems de referencia para publicar Protocolos de Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA 2020<sup>25</sup>), y las extensiones PRISMA

para resúmenes (PRISMA-A<sup>26</sup>), protocolos (PRISMA-P<sup>19</sup>) y revisiones del alcance (PRISMA-Scr<sup>27</sup>). Aplicamos estas pautas para el protocolo de revisión del alcance en la mayor medida posible.

### Estrategia de búsqueda

Un investigador capacitado elaboró nuestra estrategia de búsqueda, la cual fue revisada por otro especialista mediante la Revisión por pares de las estrategias de búsqueda electrónica (PRESS, por sus siglas en inglés<sup>28</sup>), —esta estrategia no fue adaptada de ningún protocolo previo y se reporta de acuerdo con PRISMA-S.<sup>29</sup>

Los estudios publicados (todos los tipos) se recuperarán de Web of Science (Clarivate), Medline (PubMed), Scopus, EBSCOhost (Academic Search Ultimate), Biblioteca Cochrane, desde el inicio de la base de datos hasta la fecha de la investigación. Las fuentes o literatura gris serán: el Índice de citas de actas de conferencias de ciencia (Colección principal de Web of Science), OpenDissertations (EBSCOhost) y Scopus (que incluye actas de conferencias). Asimismo, se recuperarán los primeros 100 resultados de Google Académico (<https://scholar.google.com/>), accedido desde la Ciudad de México en modo incógnito ordenados por relevancia sin citas.<sup>23</sup> Finalmente, también se consultarán las colecciones de los autores. No se considerarán otras fuentes.

Los algoritmos de búsqueda se elaboraron utilizando una herramienta en línea y son de acceso público (<https://app.2dsearch.com/new-query/6128c7e22bde1000048c6380>). Esos algoritmos se ajustaron, según fuera necesario, de acuerdo con cada base de datos durante el análisis línea por línea. Las bases de datos a consultar, sus proveedores y fechas de cobertura (si se encuentran disponibles) se muestran en la **Tabla 2**. La evaluación línea por línea de todos los algoritmos de búsqueda se describe en el Apéndice A (disponible en [https://osf.io/np2jr/?view\\_only=ffe214c3396a4c06b21b60e8a3b9188e](https://osf.io/np2jr/?view_only=ffe214c3396a4c06b21b60e8a3b9188e)). No se aplicarán filtros ni límites de búsqueda.

Los artículos escritos en idiomas diferentes al inglés y al español se incluirán solo si se pueden traducir adecuadamente mediante el traductor de Google<sup>30</sup> o si existen traducciones al inglés o al español disponibles,<sup>31</sup> como se señaló anteriormente.

Desduplicaremos las referencias obtenidas utilizando el algoritmo predeterminado de Rayyan QCRI.<sup>32</sup> Los duplicados identificados se revisarán manualmente para confirmar que las publicaciones repetidas se eliminen.<sup>32</sup>

**Tabla 2.** Bases de datos a consultar, proveedores y fechas de cobertura

Base de datos	Interfaz
Base de datos	Web of Science
Índice de citas científicas ampliado (1900-presente)	
Índice de citas de ciencias sociales (1900-presente)	
Índice de citas de artes y humanidades (1975-presente)	
Índice de citas de actas de conferencias - Ciencia (1990-presente)	
Índice de citas de actas de conferencias - Ciencias sociales y humanidades (1990-presente)	
Índice de citas de libros - Ciencia (2005-presente)	
Índice de citas de libros - Ciencias sociales y humanidades (2005-presente)	
Índice de citas de fuentes emergentes (2015-presente)	
Resúmenes biológicos (1993-presente)	
Current Contents Connect (1998-presente)	
KCI - Korean Journal Database (1980-present)	
Russian Science Citation Index (2005-present)	
SciELO Citation Index (2002-present)	
Zoological Record (1976-present)	
Academic Search Ultimate	
Ciencia aplicada y tecnología Source Ultimate	
Base de datos de arte y arquitectura	
Colección de audiolibros (EBSCOhost)	
Base de datos de negocios Ultimate	
CINAHL – texto completo	
Comunicación y medios de comunicación – texto completo	
Base de datos de odontología y ciencias orales	
Colección de libros electrónicos (EBSCOhost)	
EconLit – texto completo	
Revistas electrónicas	
Medio ambiente – texto completo	
ERIC	
Estudios de familia y sociedad en todo el mundo	
Base de datos de ciencia de los alimentos	
FSTA – Resúmenes de ciencia y tecnología de alimentos	
Base de datos de estudios de género	
Resúmenes históricos – texto completo	
Base de datos de humanidades	
Inspec	
Archivo Inspec – Resúmenes de ciencia 1898-1968	
Left Index	
Base de datos de biblioteconomía y ciencias de la información	
MathSciNet vía EBSCOhost	
MedicLatina	
Directorio de publicaciones periódicas de MLA	
Bibliografía Internacional MLA	
Base de datos de publicaciones periódicas Plus	

Cables de noticias	EBSCOhost
OpenDissertations	
Índice de filósofos – texto completo	
Noticias comerciales regionales	
Research Starters – Negocios	
Research Starters – Educación	
Research Starters – Sociología	
RILM Resúmenes de literatura musical	
Tecnología textil – texto completo	
Noticias de la web	
Textiles del mundo	
Medline	Pubmed
Scopus	Scopus
Biblioteca Cochrane	Biblioteca Cochrane
Google Académico	Google Académico
Colecciones de autores	Colecciones de autores

Tanto los duplicados de referencia como los de estudios (es decir, artículos publicados más de una vez) se identificarán mediante Rayyan y, posteriormente, una inspección visual; únicamente se incluirán las publicaciones más antiguas. El proceso de selección (etapa título / resumen) se realizará mediante una herramienta en línea (Sysrev<sup>33</sup>) y se ensayará con una muestra aleatoria de 25 estudios.<sup>24</sup> Se ejecutarán dos etapas de selección: título/resumen y texto completo.<sup>24</sup> El segundo proceso de cribado se realizará en aquellos estudios cuya inclusión/exclusión no se haya podido decidir en la etapa de título/resumen. Se recuperará el texto completo de todos los estudios seleccionados para su inclusión o que quedaron pendientes después de la primera etapa de selección. Adicional al proceso de selección, podrán excluirse ciertos estudios si su texto completo no está disponible. La elegibilidad será evaluada por dos investigadores independientes utilizando Sysrev<sup>33</sup> de acuerdo con criterios predefinidos. Como se informó anteriormente, una decisión se considerará suficiente para la inclusión, mientras que se requerirán dos decisiones para la exclusión.<sup>23</sup> Un tercer investigador reevaluará todos los estudios excluidos y esta decisión se considerará definitiva.

El acuerdo entre revisores se evaluará mediante las herramientas Sysrev.<sup>33</sup> Todos los estudios seleccionados para su inclusión se obtendrán mediante Scite,<sup>34</sup> con el fin de identificar los estudios retractados, que serán eliminados. Después de seis meses de búsquedas iniciales y antes del análisis final, se volverá a ejecutar la estrategia de búsqueda con el objetivo de identificar estudios más recientes para su

posible inclusión. Se utilizará un diagrama de flujo PRISMA para describir los resultados de la búsqueda.<sup>35</sup> Además, se reportará el número de referencias incluidas/recuperadas (precisión de la recuperación de la literatura).

### Criterio de elegibilidad

#### Criterios de inclusión

- Estudios que describan pacientes con EP (o parkinsonismo) que reciben DHEA (o su éster sulfatado DHEAS, cualquier régimen de tratamiento) independientemente de su edad, raza, sexo/género, tratamiento actual o cualquier otra característica de equidad de PROGRESS.<sup>36</sup>
- No se considerarán criterios diagnósticos específicos para la EP (o parkinsonismo) si los estudios describen su población al presentar la condición, como se señaló anteriormente.<sup>37</sup> El análisis no se limitará a ningún entorno clínico. Se considerarán todos los tipos de estudios cuantitativos, cualitativos o de métodos mixtos.
- Cualquier modelo experimental de reporte de EP y de efecto del tratamiento con DHEA (o DHEAS) (cualquier régimen farmacológico). Los estudios se analizarán por separado según el tipo de modelo experimental (cultivos celulares, roedores o primates no humanos).
- Cualquier estudio teórico que discuta los efectos, ventajas, desventajas, efectos secundarios o implicaciones terapéuticas de administrar DHEA (o DHEAS) a pacientes con EP (o parkinsonismo).

#### Criterio de exclusión

- Estudios escritos en idiomas diferentes al español o al inglés que no puedan ser traducidos adecuadamente.
- Referencias o estudios duplicados.
- Estudios cuyos texto completo no se pueda recuperar.

No se considerarán restricciones con respecto al tiempo de seguimiento, año de difusión, idioma o estado de publicación. Estos criterios pueden ser ajustados durante el proceso de selección, como en estudios previos.<sup>23</sup> Se requerirá al menos un 75% de consenso entre los miembros del equipo de revisión para introducir cambios en estos criterios.<sup>24</sup> Los ajustes se aplicarán a todos los estudios y se informarán como corresponda.

#### Gráficos de datos

Los datos serán extraídos por un investigador y verificados por otro mediante Sysrev<sup>33</sup> y criterios predefinidos.<sup>19</sup> Las discrepancias se resolverán mediante discusión. Aunque se realizará una prueba piloto del formato de extracción con una muestra aleatoria de 25 estudios,<sup>24</sup> el formato podrá ser ajustado según sea necesario.

Los estudios clínicos o preclínicos se analizarán por separado (en las tablas de resumen), aunque podrán discutirse conjuntamente en la síntesis narrativa. Los resultados se presentarán en el orden establecido en las preguntas de investigación.

Los principales resultados de interés son los siguientes:

- Para estudios clínicos: puntajes de escalas clínicas (cualquiera) para EP, escalas de calidad de vida (cualquiera), incidencia de efectos secundarios (cualquiera), interacción con tratamientos convencionales (cambio de regímenes de dosis, modificación de la incidencia o gravedad de los efectos secundarios en tratamientos convencionales).
- Para estudios preclínicos: contenido de dopamina cerebral (ya sea en regiones específicas o en todo el cerebro), actividad motora (medida en una cámara de actividad), evidencia bioquímica/histológica/histoquímica de muerte neuronal (actividad o expresión de caspasa, marcadores de necrosis/apoptosis/autofagia, marcadores de radicales libres/estrés oxidativo/mecanismos antioxidantes).

Las variables adicionales que se extraerán incluyen el tamaño de la muestra (por grupo de tratamiento), el tipo de estudio (clínico/preclínico, aleatorizado/cuasialeatorizado/no aleatorizado, de ensayo/observacional), contexto clínico, comparación de tratamiento (placebo/tratamiento inactivo, tratamiento activo), tratamientos convencionales concomitantes, edad (años para humanos o meses/peso corporal para animales de experimentación), sexo/género (macho, hembra, otro), especie animal, dosis de DHEA (mg, mg/día o mg/kg), vía de administración, duración del tratamiento si es más de una sola administración (horas o días).

### Síntesis estadística

La síntesis estadística de estudios originales y revisiones sistemáticas de intervenciones se presentarán en gráficos, figuras, tablas y síntesis narrativa. Otros tipos de artículos de revisión (de alcance, narrativos) solo se considerarán para la síntesis narrativa. Los resultados se presentarán como se informó inicialmente, no se aplicarán conversiones si se emplean diferentes unidades.

### Conclusiones

Este protocolo tiene ciertas fortalezas y limitaciones, su intención es ofrecer una perspectiva integradora del potencial terapéutico de la dehidroepiandrosterona para la EP basada en estudios clínicos y preclínicos. Asimismo, se considera que los posibles efectos secundarios de este tratamiento sugieren una recomendación objetiva de su uso. Finalmente, se incluyen los costes del tratamiento actual para esta enfermedad con el fin de estimar la generalizabilidad de su aplicación.

A diferencia de otros protocolos,<sup>23</sup> nuestras preguntas de investigación cumplen con marcos sistemáticos que respaldan la estrategia de búsqueda, que también fue revisada por pares. Se realizarán esfuerzos para incluir artículos escritos en cualquier idioma. De igual modo, el grupo de investigación multidisciplinar aporta perspectivas complementarias desde diversos perfiles.

Este protocolo cumple en la mayor medida posible con diversos lineamientos, incluidos varios para revisiones sistemáticas (PRISMA 2020, PRISMA-A, PRISMA-P, PRISMA-S, PRESS) además de aquellos específicos para revisiones de alcance (PRISMA-Scr, JBI Manual for Evidence Synthesis).

Sólo se presentará un análisis narrativo de la evidencia. No se aplicará ningún análisis de riesgo de sesgo ni evaluación de la certeza de la evidencia. Consideramos que la heterogeneidad de los estudios incluidos constituye un acierto, ya que permite un análisis exhaustivo del tema de investigación. Sin embargo, también es una limitación, ya que nos impidió realizar una revisión sistemática de la intervención o un metanálisis.

### Fondos

Este protocolo no recibió financiamiento de ninguna entidad académica, comercial o gubernamental.

### Contribuciones de los autores

- I.P.N. proporcionó experiencia metodológica, experiencia en el tema, idea original; y contribuyó al desarrollo de la metodología del protocolo (incluida la estrategia de búsqueda), además de coordinar la participación y actividades de los coautores; también se encargó de redactar, corregir y aprobar el protocolo; documentar e implementar las correcciones al protocolo, y es el garante de la revisión.
- C.E.D.C. proporcionó experiencia en el tema, idea original; colaboró en la redacción, corrección y aprobación del protocolo.
- H.S. proporcionó experiencia metodológica; contribuyó a la metodología del protocolo; redactó el manuscrito; revisó, corrigió y aprobó el protocolo, y participó en la revisión por pares de la estrategia de búsqueda.
- V.A.C.P. contribuyó en la metodología del protocolo, así como la redacción, revisión y aprobación del protocolo.
- E.C.M. proporcionó experiencia en el tema y contribuyó a revisar, corregir y aprobar el protocolo.
- C.R. proporcionó experiencia en el tema; contribuyó supervisando al equipo revisor y revisando, corrigiendo y aprobando el protocolo.

## References

- Baltasar-Rodríguez LM, Millán-Guerrero RO, Aceves-Themsel R, Isais-Millán S, Delgado-Enciso I. Longitudinal study of three families with familial Parkinson's disease. *Gac Med Mex*. 2006;142(5):387-91.
- Choe MA, An GJ, Koo BS, Jeon S. Effect of DHEA on recovery of muscle atrophy induced by Parkinson's disease. *J Korean Acad Nurs*. 2011;41(6):834-42.
- Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol*. 2011;26 Suppl 1:S1-58.
- Rizek P, Kumar N, Jog MS. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *CMAJ*. 2016;188(16):1157-65.
- Yilmaz C, Karali K, Fodelianaki G, Gravanis A, Chavakis T, Charalampopoulos I, et al. Neurosteroids as regulators of neuroinflammation. *Front Neuroendocrinol*. 2019;55:100788.
- Carlström K, Brody S, Lunell NO, Lagrelius A, Möllerström G, Pousette A, et al. Dehydroepiandrosterone sulphate and dehydroepiandrosterone in serum: differences related to age and sex. *Maturitas*. 1988;10(4):297-306.
- Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;59(3):551-5.
- VanVollenhovenRF,McGuireJL.Studiesofdehydroepiandrosterone (DHEA) as a therapeutic agent in systemic lupus erythematosus. *Ann Med Interne (Paris)*. 1996;147(4):290-6.
- Pérez-Neri I, Ríos C. The role of DHEA in mental disorders. In: Watson R, editor. *DHEA in Human Health and Aging*. Boca Raton: CRC Press; 2011. p. 239-52.
- Andus T, Klebl F, Rogler G, Bregenzer N, Schölmerich J, Straub RH. Patients with refractory Crohn's disease or ulcerative colitis respond to dehydroepiandrosterone: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(3):409-14.
- Fouany MR, Sharara FI. Is there a role for DHEA supplementation in women with diminished ovarian reserve. *J Assist Reprod Genet*. 2013;30(9):1239-44.
- Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD009749.
- Evans TG, Judd ME, Dowell T, Poe S, Daynes RA, Araneo BA. The use of oral dehydroepiandrosterone sulfate as an adjuvant in tetanus and influenza vaccination of the elderly. *Vaccine*. 1996;14(16):1531-37.
- Debonneuil EH, Quillard J, Baulieu EE. Hypoxia and dehydroepiandrosterone in old age: a mouse survival study. *Respir Res*. 2006;7:144.
- Dluzen DE, McDermott JL, Liu B. Estrogen as a neuroprotectant against MPTP-induced neurotoxicity in C57/B1 mice. *Neurotoxicol Teratol*. 1996;18(5):603-6.
- Miller DB, Ali SF, O'Callaghan JP, Laws SC. The Impact of Gender and Estrogen on Striatal Dopaminergic Neurotoxicity. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;844(1):153-65.
- Murray HE, Pillai AV, McArthur SR, Razvi N, Datla KP, Dexter DT, et al. Dose- and sex-dependent effects of the neurotoxin 6-hydroxydopamine on the nigrostriatal dopaminergic pathway of adult rats: differential actions of estrogen in males and females. *Neuroscience*. 2003;116(1):213-22.
- D'Astous M, Morissette M, Tanguay B, Callier S, Di Paolo T. Dehydroepiandrosterone (DHEA) such as 17beta-estradiol prevents MPTP-induced dopamine depletion in mice. *Synapse*. 2003;47(1):10-14.
- Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;350:g7647.
- Esam H, Kanukula R, Dhurjati R, Aerram R, Chevireddy S, Bhaumik S, et al. Systematic reviews of antihypertensive drugs: A review of publication trends, characteristics, and quality. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(5):915-22.
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: John Wiley & Sons; 2019.
- Rosca EC, Tudor R, Cornea A, Simu M. Parkinson's Disease in Romania: A Scoping Review Protocol. *Brain Sci*. 2021;11(2):251.
- Polhemus AM, Bergquist R, Bosch de Basea M, Brittain G, Buttery SC, Chynkiamis N, et al. Walking-related digital mobility outcomes as clinical trial endpoint measures: protocol for a scoping review. *BMJ Open*. 2020;10(7):e038704.
- Aromataris E, Munn Z, editors. *JBI Manual for Evidence Synthesis*. Adelaide: Joanna Briggs Institute; 2020.
- Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160.
- Beller EM, Glasziou PP, Altman DG, Hopewell S, Bastian H, Chalmers I, et al. PRISMA for Abstracts: reporting systematic reviews in journal and conference abstracts. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001419.
- Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73.

28. McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol.* 2016;75:40-6.
29. Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev.* 2021;10(1):39.
30. Willcox MDP, Walsh K, Nichols JJ, Morgan PB, Jones LW. The ocular surface, coronaviruses and COVID -19. *Clin Exp Optom.* 2020;103(4):418-24.
31. Pérez-Neri I, González-Aguilar A, Sandoval H, Pineda C, Ríos C. Therapeutic Potential of Ultrasound Neuromodulation in Decreasing Neuropathic Pain: Clinical and Experimental Evidence. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(3):334-48.
32. McKeown S, Mir ZM. Considerations for conducting systematic reviews: evaluating the performance of different methods for de-duplicating references. *Syst Rev.* 2021;10(1):38.
33. Bozada T, Borden J, Workman J, Del Cid M, Malinowski J, Luechtefeld T. Sysrev: A FAIR Platform for Data Curation and Systematic Evidence Review. *Front Artif Intell.* 2021;4:685298.
34. Khamsi R. Coronavirus in context: Scite.ai tracks positive and negative citations for COVID-19 literature. *Nature.* 2020.
35. Haddaway NR, McGuinness LA. PRISMA 2020: R package and ShinyApp for producing PRISMA 2020 compliant flow diagrams (Version 0.0.2). *medRxiv.* 2021:21260492.
36. O'Neill J, Tabish H, Welch V, Petticrew M, Pottie K, Clarke M, et al. Applying an equity lens to interventions: using PROGRESS ensures consideration of socially stratifying factors to illuminate inequities in health. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(1):56-64.
37. Usher R, Stapleton T. Approaches for assessing decision-making capacity in older adults: a scoping review protocol. *JBIC Evidence Synthesis.* 2020;18(4):832-40.
38. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *Int J Evid Based Healthc.* 2015;13(3):147-53.
39. Petticrew M, Roberts H. *Systematic Reviews in the Social Sciences: A Practical Guide.* Oxford: Wiley-Blackwell; 2006.
40. Strech D, Synofzik M, Marckmann G. Systematic reviews of empirical bioethics. *J Med Ethics.* 2008;34(6):472-77.
41. Tanila T, Tenhunen H, Hirvonen P. Value Mechanisms in the Implementation of Intelligent Patient Flow Management System - A Multiple Case Study. *Stud Health Technol Inform.* 2020;270:708-12.

Article without conflict of interest

© Archivos de Neurociencias