



**FACTORES ASOCIADOS A LA PREVALENCIA DE EFECTOS ADVERSOS
SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO, EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE PARKINSON DE LA UNIDAD DE
NEUROLOGÍA Y REHABILITACIÓN DEL CARIBE (UNYR-C), EN LA CIUDAD
DE CARTAGENA, COLOMBIA.**

Jonathan Mauricio López García

Universidad del Sinú – Seccional Cartagena
Escuela de medicina
Posgrado
Neurología clínica
Cartagena de indias D.T.H. y C.
Octubre, 2018.

**FACTORES ASOCIADOS A LA PREVALENCIA DE EFECTOS ADVERSOS
SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO, EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE PARKINSON DE LA UNIDAD DE
NEUROLOGÍA Y REHABILITACIÓN DEL CARIBE (UNYR-C), EN LA CIUDAD
DE CARTAGENA, COLOMBIA.**

Jonathan Mauricio López García
Residente de neurología clínica

Tutor
Edgard Eliud Castillo Támara
Coordinador del programa de neurología

Universidad del Sinú – Seccional Cartagena
Escuela de medicina
Posgrado
Neurología clínica
Cartagena de indias D.T.H. y C.
Octubre, 2018.

1. INTRODUCCION

La enfermedad de Parkinson (EP) es un padecimiento neurodegenerativo, irreversible y progresivo del movimiento cuyos síntomas se caracterizan por la presencia de alteraciones motoras que incluyen bradiquinesia, inestabilidad postural, temblores y rigidez (1), los cuales generan pérdida de independencia y disminución de la calidad de vida en estos pacientes. Según la Organización Mundial de la Salud, esta condición afecta a un 3% de la población mayor de 70 años y ocupa el segundo lugar de las enfermedades neurodegenerativas alrededor del mundo. La mayor evidencia respecto al mecanismo fisiopatológico de la EP señala que la neurodegeneración progresiva de células dopaminérgicas de la sustancia nigra, es la base neurobiológica en la comprensión de las características motoras extrapiramidales propias en la EP (2). Esta degeneración neuronal se sitúa en la pars compacta de la sustancia nigra (SNpc), y cuando la pérdida neuronal es considerada de moderada a grave en la SNpc, suelen aparecer las características clínicas del Parkinson (3,4).

La EP no solo ha sido reconocida e identificada como una alteración propia del movimiento, sino también de otras características de sintomatología de tipo no-motor, como alteraciones de tipo cognitivo, disfunción autonómica, trastornos del sueño, depresión y alteraciones del olfato, las cuales han sido reconocidas y añadidas a la carga de la enfermedad (5). Por otra parte, la EP es considerada como una condición multicausal cuya etiología permanece aún sin dilucidar y que comprende a su vez aspectos genéticos y ambientales, los cuales participan en los cambios imagenológicos en la sustancia nigra de las personas afectadas (6).

La terapia farmacológica actual de la EP consiste en la reposición de dopamina por medio del uso de su precursor, la L-Dopa, o de sustancias que aumentan la actividad de ese neurotransmisor al estimular a los receptores dopaminérgicos. Otros medicamentos actúan inhibiendo las enzimas que destruyen la dopamina como la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y la monoamino oxidasa tipo B (MAO-

B) (selegilina y la rasagilina) y otros medicamentos por acción anticolinérgica (Biperideno). El tratamiento farmacológico del Parkinson depende de un adecuado conocimiento y manejo de los efectos adversos conocidos ocasionados por los distintos grupos de medicamentos utilizados, así como de una apropiada titulación de las dosis en orden de lograr una óptima respuesta al tratamiento y disminuir en lo posible la aparición los mismos. A su vez, el objetivo terapéutico en el tratamiento de la EP está orientado principalmente a controlar la sintomatología según el tiempo de evolución, fase de la enfermedad y grado de discapacidad (motora y no motora) del paciente. No obstante, la presencia de importantes efectos adversos observados en todos los grupos farmacológicos utilizados en la EP, entre los cuales se encuentran las complicaciones motoras (discinesias y fluctuaciones motoras), síndromes neuropsiquiátricos (alucinaciones, psicosis, confusión, ansiedad y depresión) y alteraciones gastrointestinales (7,8) ocasionan dificultades a considerar pues el impacto de los mismos compromete en gran medida la funcionalidad y calidad de vida los pacientes.

Sumado a esto, es poca la información disponible con relación al perfil de riesgo o los factores asociados a los efectos adversos del tratamiento farmacológico en este grupo de pacientes, por lo cual, surge esta propuesta de investigación que tiene por objetivo principal establecer los factores asociados a la prevalencia de efectos adversos ocasionados por el consumo de medicamentos prescritos en el tratamiento del Parkinson, en pacientes diagnosticados que consultaron a la Unidad de Neurología y Rehabilitación del Caribe (UNYR-C), durante los años 2015 a 2017 en la ciudad de Cartagena, Colombia.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los primeros fármacos con efectividad en la enfermedad del Parkinson fueron los anticolinérgicos introducidos en el siglo XIX por Charcot. Posteriormente, con la introducción de la L-dopa en los años sesenta emergieron otros medicamentos como los agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la MAO-B e inhibidores de la COMT. No obstante, a lo largo del tiempo diversos estudios han documentado la presencia de efectos adversos secundarios a la terapia farmacológica en el tratamiento del Parkinson, cuyas implicaciones comprometen la funcionalidad y calidad de vida en estos pacientes. Entre los efectos adversos reportados con mayor frecuencia se encuentran las complicaciones motoras (discinesias y fluctuaciones motoras), síndromes neuropsiquiátricos (alucinaciones, psicosis, confusión, ansiedad y depresión) y alteraciones gastrointestinales. En la Tabla No. 1 se describen algunas de las complicaciones asociadas a los tratamientos farmacológicos utilizados en la EP.

En la actualidad, el tratamiento farmacológico con L-dopa continúa vigente como la medicación más efectiva y con mayor frecuencia de prescripción para el manejo de la EP. Los efectos neurológicos de la L-Dopa dependen de la efectiva conversión de la dopa en dopamina a nivel central para mejorar la deficiencia de este neurotransmisor en los núcleos de la base. Esta compensación puede mantener la independencia funcional en los pacientes con EP, sin embargo, diversos efectos adversos suelen aparecer a lo largo de la duración del tratamiento con principal afectación del sistema motor y aparición de fluctuaciones motoras: acinesia del despertar, wearing off y fenómeno on-off (9,10).

Es ampliamente conocido el efecto ocasionado por la L-dopa en pacientes con Parkinson y sus complicaciones. Estudios experimentales y encuestas realizadas durante la evaluación clínica de los pacientes con Parkinson, han demostrado de manera consistente la ocurrencia de fluctuaciones motoras en más del 40% de los pacientes tratados con L-dopa con una duración mayor a 5 años (11). En este

sentido, de acuerdo con los recientes hallazgos reportados por Eerme et al, el 25.9% de la población de estudio presentó complicaciones motoras ocasionadas por la administración de L-Dopa de los cuales, el 21% correspondían a discinesias y el 20.1% a fluctuaciones motoras (7). Adicionalmente, algunos estudios han demostrado una asociación significativa entre la reducción de la calidad de vida y las complicaciones motoras inducidas por el tratamiento con L-dopa, con un mayor compromiso de las dimensiones de movilidad, actividades de la vida diaria y comunicación (12).

Por su parte, la utilización de los agonistas dopaminérgicos (AD) ofrecen una alternativa terapéutica frente al uso de la L-dopa, presentan una menor incidencia de complicaciones motoras a 5 años y son útiles tanto en monoterapia en fases iniciales de la enfermedad como asociados a L-dopa en pacientes con EP avanzada. Los derivados ergóticos fueron los primeros AD disponibles, pero actualmente su utilización está restringida por el riesgo de fibrosis valvular cardiaca. No obstante, entre los efectos adversos dopaminérgicos reportados en la literatura están las alteraciones a nivel central (alucinaciones, psicosis, discinesias, mareo, somnolencia) y periféricas (náuseas, hipotensión ortostática, edema), las cuales son descritas en mayor proporción en los AD no ergóticos en comparación con lo reportado para L-dopa (13, 14). Además, la presencia del trastorno de control de impulsos asociado a EP es un fenómeno frecuente relacionado con la medicación AD, con una mayor mayor implicación del Pramipexol, seguido del ropinirol y rotigotina (15,16).

Con relación al perfil de riesgo asociado al uso de estos medicamentos, es poco lo que se ha descrito y profundizado en la investigación clínica. Los hallazgos más recientes al respecto señalan una asociación significativa entre la aparición de los efectos adversos secundarios a la administración de L-dopa y altas dosis diarias del medicamento, inicio temprano de la medicación, inicio de la enfermedad a menor edad y fenotipo dominante acinético-rígido de la enfermedad (7). Así mismo, acorde a lo identificado por Biglan et al, los factores asociados a la presencia o

empeoramiento de los efectos adversos edema y alucinaciones causados por el medicamento Prapimexol, fueron: comorbilidades cardíacas, sexo femenino y el tratamiento inicial con Pramipexol para el edema, y edad ≥ 65 años, un puntaje >28 en la escala *Mini Mental Examination* y comorbilidades presentes en más de 5 sistemas como factores asociados a las alucinaciones. La aparición o empeoramiento del edema y alucinaciones estuvo presente en un 45% y 17% respectivamente, en esta población (17).

Hasta el momento en Colombia se ha logrado caracterizar los pacientes con diagnóstico de Parkinson, pero no existe información a la luz de la evidencia científica respecto al perfil de riesgo de los medicamentos utilizados en el para su tratamiento. Lo anterior representa un importante aspecto a evaluar pues la presencia de estos efectos adversos favorece el empeoramiento de la funcionalidad en estos pacientes, lo que se traduce en una reducción de la independencia, menor realización de las actividades de la vida diaria y una afectación en la calidad de vida.

3. JUSTIFICACION

Con base a lo planteado en el estudio del problema es pertinente destacar los aspectos importantes que motivaron el planteamiento de la pregunta de investigación de esta propuesta. En primer lugar, la alta frecuencia de efectos adversos relacionados al tratamiento farmacológico de la EP observados durante la consulta en la UNYR-C, el cual, a pesar de no ser cuantificado en términos de frecuencia y prevalencia en esta unidad, permitió dimensionar el impacto y la complejidad de la situación problema. Lo anterior demuestra una clara necesidad de caracterizar a la población atendida en la UNYR-C, en orden de establecer la frecuencia de los efectos adversos relacionados al consumo de medicamentos prescritos y contribuir al mejoramiento en el abordaje terapéutico en estos pacientes.

En segunda instancia, la poca disponibilidad de evidencia científica existente respecto al perfil de riesgo de los medicamentos prescritos en la EP hace de ésta una necesidad imperante que aportará un aspecto novedoso a la presente propuesta de investigación, pues permitirá establecer una relación entre los efectos adversos identificados en cada uno de los medicamentos evaluados y los factores asociados a la prevalencia de estos en nuestra población de estudio. A su vez, esto favorecerá con miras a futuro, a una mejor comprensión de la respuesta al tratamiento prescrito y la construcción de intervenciones dirigidas específicamente a la población de estudio, en aras de elegir el mejor tratamiento farmacológico y reducir el impacto de los efectos adversos secundarios al manejo terapéutico.

Lo anterior permitió plantear la siguiente pregunta de investigación: “¿Cuáles son los factores asociados a la prevalencia de los efectos adversos ocasionados por el tratamiento farmacológico prescrito en la población del UNYR-C durante los años 2015 a 2017?”, sobre la cual está sustentado el objetivo principal del presente estudio.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores asociados a la prevalencia de efectos adversos ocasionados por el tratamiento farmacológico prescrito en los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson, que consultaron a la Unidad de Neurología y Rehabilitación del Caribe (UNYR-C), durante los años 2015 a 2017 en la ciudad de Cartagena, Colombia.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las características sociodemográficas de la población de estudio.
- Determinar la frecuencia los efectos adversos ocasionados por todos los fármacos prescritos en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en la población de estudio.
- Describir los tipos de efectos adversos identificados por subgrupos de los fármacos prescritos.
- Identificar los factores asociados a los efectos adversos por subgrupos de los fármacos prescritos.

5. MARCO TEORICO

5.1 Generalidades de la Enfermedad de Parkinson

Perfil epidemiológico de la Enfermedad de Parkinson

Como se mencionó en un principio la EP es un padecimiento neurodegenerativo complejo, progresivo y de presentación heterogénea, que afecta principalmente a la población adulta mayor y cuyas implicaciones comprometen de manera importante la funcionalidad y calidad de vida en estos pacientes, por lo que constituye uno de los principales retos en materia de salud pública alrededor del mundo. Esta condición es más prevalente en hombres y se presenta con mayor frecuencia en edades <60 años, con cifras que oscilan en un rango de 5 a <35 nuevos casos por 100.000 personas al año (18).

A su vez, la evidencia señala un incremento del riesgo de 5 a 10 veces en individuos que se encuentran entre la sexta y novena década de la vida (19, 20) y una fuerte asociación con factores genéticos y ambientales, tales como región geográfica, exposición a pesticidas, presencia de lesiones traumáticas cerebrales, consumo de cigarrillo o de cafeína (21-24). La edad avanzada y la presencia de demencia son factores reportados consistentemente como predictores independiente de la mortalidad por EP (25).

Igualmente, la literatura sugiere un crecimiento lineal de la prevalencia con la edad, la cual alcanza su pico máximo en aquellos pacientes <80 años, con cifras que alcanzan valores hasta de 1.903/100.000 individuos para este grupo (26). Según proyecciones del perfil epidemiológico para esta población, se espera que el número de personas con EP se duplique entre los años 2005 y 2030 (27). En Colombia, según lo reportado por Sánchez et al, la prevalencia de EP en el departamento de Antioquia fue de 30.7/100.000, con un incremento en la prevalencia en aquellos con edad <50 años de 176.4/100.000 (27).

Factores de riesgo, características clínicas y criterios diagnósticos de la EP

Entre los principales factores de riesgo estudiados se encuentran los de tipo genético. El primer gen identificado en asociación con la enfermedad de Parkinson fue el alfa-Synuclein (SNCA) (PARK1). Todos los pacientes portadores de mutaciones en el gen SNCA muestran agregación de proteínas y la formación de cuerpos de Lewy según el grado de severidad y desarrollo de la EP, desde entonces se han descrito numerosos genes hasta el PARK16 (28). Por su parte, algunos estudios sugieren que la exposición a factores ambientales como los herbicidas, pesticidas y la ingestión de agua de pozo incrementan el riesgo, aunque la evidencia se limita a sólo 10% de la población con la enfermedad (29). Además, también se ha observado una relación inversa entre el tabaquismo y la EP cuya explicación más recomendable es que la nicotina estimula la liberación de dopamina, actúa como antioxidante y modifica la actividad de la enzima MAO-B (24).

Las siguientes representan las características clínicas de la enfermedad de Parkinson:

- Rigidez
- Temblor de 4 a 6 Hz en reposo.
- Inestabilidad postural no debida a alteraciones primarias de tipo visual, vestibular, cerebeloso, cerebral o propioceptivo.

En la actualidad no se cuenta con marcadores específicos para el diagnóstico de esta enfermedad, sin embargo, se hace uso de los criterios del Banco de Cerebros de Reino Unido, los cuales establecen que el diagnóstico se realice en presencia de bradiquinesia (lentitud del inicio de los movimientos voluntarios con reducción progresiva de la velocidad y amplitud de acciones repetitivas), además de al menos uno de los siguientes: rigidez muscular, temblor en reposo o inestabilidad postural.

Mecanismos fisiopatológicos

La EP es una condición multicausal que ha sido explicada a la luz de diversos mecanismos, entre los que convergen los procesos de estrés oxidativo, alteraciones en los circuitos motores, neuroinflamación, síntesis y degradación de la proteína α -sinucleína; los cuales participan en el proceso de neurodegeneración de las células dopaminérgicas de la sustancia nigra. Lo anterior, es un proceso de evolución lenta que puede tardar décadas en desarrollarse, la cual ocurre solo en ciertos tipos de neuronas y en áreas cerebrales específicas.

Se considera que la EP se debe principalmente a anomalías propias de la función de los ganglios basales. Los ganglios basales incluyen el núcleo caudado y putamen, los segmentos externos e internos del globo pálido, el núcleo subtalámico y la sustancia nigra con su pars reticulata (SNpr) y pars compacta (SNpc). En la etapa temprana de la enfermedad, la pérdida de neuronas dopaminérgicas se restringe a la sustancia nigra ventrolateral con posterior generalización durante la fase terminal. La dramática pérdida de estas neuronas comienza antes del inicio de los síntomas motores, los cuales son los primeros en manifestarse luego de hasta un 70% de la neurodegeneración sustancial de células nerviosas, lo cual pone en evidencia la notable capacidad de la compensación del sistema dopaminérgico o de los circuitos que modula (3,4).

Este proceso de neurodegeneración de las células nerviosas se acompaña de la agregación de proteínas en las neuronas de la sustancia nigra, que conforman los cuerpos de Lewy. Los cuerpos de Lewy aparecen en fases tempranas de la EP y son agregados de la proteína α -sinucleína principalmente, de la que hasta ahora no se tienen bien definidas sus funciones. En condiciones normales la α -sinucleína se encuentra en su forma nativa no plegada y el aumento en sus concentraciones favorece la formación de oligómeros en forma de placas β llamadas protofibrillas, que al sedimentar forman fibras amiloides dentro de los cuerpos de Lewy, los cuales han sido reconocidos como estructuras dañinas para las neuronas (30, 31).

En algunas formas familiares de la EP se han encontrado mutaciones de la proteína α -sinucleína, en donde la pérdida de la función normal de esta proteína favorece la acumulación de dopamina en los sitios donde se sintetiza y acumula, como son el citoplasma y terminales nigroestriatales, donde se inician los cambios neurodegenerativos (32). Tres genes han sido asociados en la EP y están implicados en la formación de los cuerpos de Lewy: PARK1, PARK2 y PARK5. Las mutaciones en el gen PARK1 ocasionan EP autosómica dominante y varias mutaciones en PARK2 también se han asociado con la enfermedad de Parkinson autosómica recesiva, no obstante, la relación entre estas mutaciones genéticas y los cuerpos de Lewy aún no ha sido esclarecida (33).

5.2 Manejo farmacológico y efectos adversos asociados al tratamiento

Sustituir la pérdida de dopamina a través de la administración sistémica del precursor de dopamina, el aminoácido L-dopa, representó un avance revolucionario en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson hace más de 50 años. Desde entonces, los avances importantes en la comprensión de los fármacos que regulan la transmisión dopaminérgica nigroestriatal han revelado múltiples objetivos adicionales para las terapias dopaminérgicas. En la tabla No 1 se describe brevemente los grupos farmacológicos involucrados y sus efectos adversos conocidos.

Precusores de la dopamina o L-dopa: la L-dopa es un profármaco que en el organismo se transforma en dopamina y que puede unirse a diversos receptores: α , β y dopaminérgicos. A lo largo del tiempo, la L-dopa se ha mantenido como el *gold standard* en el tratamiento para la enfermedad de Parkinson y con el tiempo, prácticamente todos los pacientes requerirán del tratamiento con este agente. Sin embargo, su uso está supeditado a la evolución de las complicaciones motoras, que incluyen discinesias y oscilaciones motoras inducidas por el medicamento. Al respecto la evidencia señala que tras 5 años de tratamiento con L-dopa, cerca de 40% de los pacientes desarrollan complicaciones motoras manifestadas por la

disminución de la duración del efecto (wearing-off o deterioro de fin de dosis) y por la aparición de movimientos involuntarios (discinesias) (9,10). Estas complicaciones han sido asociadas a factores como el inicio temprano del tratamiento, su cronicidad y dosis altas del medicamento (11). Los mecanismos subyacentes a este fenómeno aún no han sido del todo comprendidos, no obstante, tanto las vías presinápticas como las postsinápticas están comprometidas, lo que eventualmente conduce a una estimulación no fisiológica del receptor de dopamina estriatal pulsátil y dan lugar a diversas respuestas neuronales no adaptativas. Otros efectos adversos descritos en la administración son las alteraciones neuropsiquiátricas como confusión mental y alucinaciones. Durante las primeras semanas de tratamiento los efectos más comunes son a nivel periférico como náuseas, vómitos e hipotensión ortostática.

Inhibidores del catabolismo de L-dopa o dopamina: Los niveles de dopamina en el SNC pueden mejorarse utilizando inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o inhibidores de la catecol-o metiltransferasa (COMT). El mecanismo de acción está orientado al incremento de los niveles de dopamina en el sistema nervioso central mediante el bloqueo de las enzimas en la vía de degradación de la L-dopa o la dopamina, lo que conlleva a una mejor biodisponibilidad de la vida media de la L-dopa. Los inhibidores de la MAO pueden ser útiles como monoterapia para los síntomas leves y los inhibidores de la COMT a menudo se usan como terapia complementaria para las fluctuaciones motoras que se presentan en etapas más avanzadas de la EP (34, 35). Los inhibidores de la MAO incluyen rasagilina y selegilina. Entre los efectos adversos reportados se encuentran la presencia de mareo, náuseas y vómito. Además, se pueden presentar coloración amarillenta de la piel y los ojos, mareos, diarrea o estreñimiento persistente (35).

Agonistas de los receptores dopaminérgicos: Las acciones de la dopamina en las neuronas están mediadas a través de dos clases de receptores de dopamina. Los que se dirigen principalmente a la familia de los receptores D2 y se introdujeron por primera vez en la terapia de la enfermedad de Parkinson en la década de 1970 con su derivado ergótico, la bromocriptina. No obstante, los miembros iniciales de esta

familia de fármacos se asociaron con fibrosis valvular pleuropulmonar y cardíaca, por lo que se restringió su uso debido a temas de seguridad (36). Actualmente los medicamentos usados corresponden a los derivados no ergóticos. Una ventaja importante de los agonistas de la dopamina es que presenta una mayor duración de la vida media en contraste con la L-dopa, lo que los convierte en una excelente alternativa como terapias complementarias en pacientes con fluctuaciones motoras (13, 14). Recientemente se han introducido presentaciones orales de liberación prolongada que permiten una única administración diaria, lo que permite alcanzar valores plasmáticos más estables. Adicionalmente se ha introducido una forma de administración transdérmica de la rotigotina, con un perfil de seguridad y efectividad similar a los otros agonistas dopaminérgicos. Entre los efectos adversos reportados se encuentran los efectos adversos dopaminérgicos centrales (alucinaciones, psicosis, discinesias, mareo, somnolencia) y periféricos (náuseas, hipotensión ortostática, edema) (14). Como factores asociados a sus efectos adversos se han identificado la dosis, el tratamiento con L-dopa concomitante, la edad, la gravedad clínica de la EP y el sexo masculino (17).

Anticolinérgicos: Fue la primera terapia introducida en el tratamiento del Parkinson previa a la L-dopa. La participación de las vías colinérgicas a nivel del estriado es un factor asociado al desbalance dopaminérgico-colinérgico presente en la EP. Por tanto, los agentes anticolinérgicos tendrían su indicación en esta patología. Son útiles para controlar el temblor y la rigidez, pero no la aquinesia, así como para aliviar el parkinsonismo producido por los neurolepticos (37). Los efectos adversos descritos son alteraciones a nivel central (confusión, alucinaciones, delirio, alteración de la memoria reciente, psicosis tóxica e hipertermia), sequedad bucal, visión borrosa, empeoramiento del glaucoma, constipación, retención urinaria y taquicardia, con mayor afectación en pacientes más ancianos (37).

Tabla 1. Tratamiento farmacológico en la Enfermedad de Parkinson

Grupo farmacológico	Medicamento	Efectos adversos
Precursor de la dopamina	Levodopa/carbidopa	Náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, sueños vívidos, alucinaciones, delirios.
Inhibidor de la MAO: reducen degradación de L-dopa y dopamina	Rasagilina Selegilina	Hipertensión, hipotensión ortostática, potenciación de efectos secundarios relacionados con la L-dopa.
Inhibidores de la COMT: reducen degradación de L-dopa y dopamina	Entacapone Tolcapone	Potenciación de los efectos secundarios relacionados con la L-dopa, diarrea, color naranja de la orina, hepatotoxicidad.
Agonistas de los receptores dopaminérgicos	Pramipexol Ropinirol Rotigotina Apomorfina	Náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, alucinaciones, psicosis, trastornos del control de los impulsos, edema periférico.
Anticolinérgicos	Biperideno Trihexifenidilo Benzatropina Prociclidina	Boca seca, sequedad ocular, confusión, alucinaciones, estreñimiento, retención urinaria.
Otros	Amantadina	Boca seca, sequedad ocular, livedo reticular, confusión, alucinaciones, estreñimiento, retención urinaria, edema periférico

6. MARCO LEGAL

Según la resolución 8430 del INVIMA, este estudio está clasificado como SIN RIESGO, por lo cual no se hará uso de consentimiento informado, no obstante, se obtendrá la autorización requerida para la recolección de la información de las historias clínicas.

7. METODOLOGIA

7.1 **TIPO DE DISEÑO:** Estudio descriptivo (corte transversal) de tipo retrospectivo.

7.2 POBLACIÓN

7.2.1 **Población de estudio:** La población de nuestro estudio son los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson que asisten a consulta ambulatoria en la UNYR-C de la ciudad de Cartagena, Colombia.

7.2.2 **Población sujeta de estudio:** Los pacientes seleccionados para nuestro estudio son aquellos que cumplan con los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

- Criterios de inclusión: Pacientes \geq 18 años con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson, que consultaron a la UNYR-C durante los años de 2015-2017.
- Criterios de exclusión: Pacientes con diagnósticos previos de trastornos neuropsiquiátricos.

7.2.3 **Cálculo tamaño de la muestra:** Se realizó el cálculo del tamaño de muestra del estudio estableciendo un poder del 80% y un rango entre 40 y 50% para la prevalencia de discinesias asociadas al consumo de L-dopa (medicamento de mayor prescripción) definido según la revisión bibliográfica. Los cálculos se realizaron para pruebas estadísticas de dos colas con un alfa de 0.05, utilizando el software Stata v.14. Bajo las consideraciones anteriores, se estimó un tamaño de muestra mínimo de 189 y máximo de 197 pacientes.

7.3 OPERACIONALIZACION VARIABLES

Tabla No. 2 Definición y medición variables del estudio.				
Variable	Definición	Tipo	Categorías	Rango
Sexo	Condición hombre o mujer	Cualitativa nominal	1. Hombre 2. Mujer	1-2

Edad	Número de años cumplidos	Cuantitativa continua	#	18-100
Área urbana / rural	Lugar donde reside el paciente	Cualitativa nominal	1. Urbana 2. Rural	1-2
Estrato socioeconómico	Medida económica y sociológica de la población de estudio	Cualitativa nominal	1,2,3,4,5,6.	1-6
Nivel de educación paciente con EP	Grado de escolarización alcanzado	Cualitativa nominal	1. Primaria 2. Secundaria 3. Técnica 4. Superior 5. Posgrado	1-5
Comorbilidades	Presencia de alteraciones de salud por sistemas, además de la enfermedad primaria.	Cualitativa nominal	1. Sistema Cardiovascular 2. Sistema pulmonar 3. Sistema gastrointestinal 4. Sistema reproductivo 5. Sistema musculoesquelético 6. Sistema neurológico 7. Otros	
Edad aparición Enfermedad de Parkinson (EP).	Número de años cumplidos en el momento de obtener el diagnóstico de EP.	Cuantitativa continua	#	18-100
Tiempo aparición de EP.	Tiempo transcurrido desde inicio síntomas hasta diagnóstico de EP.	Cuantitativa continua	Día/mes/año	NA
Duración de EP.	Tiempo transcurrido desde diagnóstico de EP hasta la fecha.	Cuantitativa continua	Días, meses, años.	NA

Subtipo clínico de la EP	Fenotipo motor predominante en la EP.	Cualitativa nominal	1. Tremor 2. Acinético-rígido 3. Inestabilidad postural	1-3
Tratamiento farmacológico prescrito	Medicamentos prescritos por especialista para tratamiento de EP por grupos farmacológicos.	Cualitativa nominal	1. Precursor dopamina o L-dopa 2. Inhibidores del catabolismo de L-dopa o dopamina (COMT/MAO-B). 3. Agonistas dopaminérgicos 4. Anticolinérgicos 5. Otros	1-5
Tipo de terapia farmacológica	Forma de prescripción de la terapia farmacológica.	Cualitativa nominal	1. Monoterapia 2. Politerapia	1-2
Cantidad de medicamentos tomados	Número de medicamentos prescritos	Cuantitativa continua	#	
Inicio de toma medicamento.	Fecha de inicio de toma de medicamento prescrito.	Cuantitativa continua	Día/mes/año	NA
Duración tiempo de toma de medicamento	Tiempo transcurrido entre fecha de inicio de toma de medicamento hasta la fecha actual.	Cuantitativa continua	Días, meses, años.	NA
Dosis diaria de medicamento	Dosis prescrita por día de medicamento.	Cuantitativa continua	#	NA
Toma de medicamentos concomitantes	Toma de medicamentos concomitantes para otras afecciones.	Cualitativa nominal	1. Sí 2. No	NA
Efectos adversos de tipo gastrointestinal	Alteraciones o complicaciones de tipo gastrointestinal, resultantes del uso de medicamentos	Cualitativa nominal	1. Náuseas 2. Vómito 3. Dolor abdominal 4. Estreñimiento 5. Diarrea 6. Otras alteraciones	1-6

	prescritos utilizados en las dosis indicadas		gastrointestinales	
Efectos adversos neuropsiquiátricos	Alteraciones o complicaciones de tipo neuropsiquiátrico, resultantes del uso de medicamentos prescritos utilizados en las dosis indicadas	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alucinaciones 2. Psicosis 3. Confusión mental 4. Delirio 5. Alteración memoria 6. Mareo 7. Somnolencia 8. Otras alteraciones neuropsiquiátricas 	1-8
Efectos adversos complicaciones motoras	Alteraciones o complicaciones de tipo motor, resultantes del uso de medicamentos prescritos utilizados en las dosis indicadas	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Discinesias 2. Fluctuaciones motoras 3. Otras complicaciones motoras 	
Otros efectos adversos	Otras alteraciones o complicaciones resultantes del uso de medicamentos prescritos utilizados en las dosis indicadas	Cualitativa nominal	Abierto.	NA

7.4 TECNICAS RECOLECCION INFORMACION

7.4.1 **Fuentes:** Para la recolección de la información se hará uso de la información registrada en las historias clínicas de la UNYR-C. Toda la información será recolectada y registrada en la base de datos elaborada en Excel para su posterior exportación al software de análisis.

7.4.2 **Fases del estudio:** La ejecución del estudio comprende las siguientes fases:

- *Fase I:* Elaboración de base de datos electrónica en formato Excel
- *Fase II:* Extracción de la información a través de la revisión de las historias clínicas de los pacientes que cumplan con los criterios de

inclusión establecidos. Esta recolección de datos será llevada a cabo por el investigador principal del estudio.

- *Fase III*: Análisis de datos. Durante esta fase se realizarán los análisis respectivos según lo estipulado en el presente protocolo.
- *Fase IV*: Escritura de resultados y artículo científico.
- *Fase V*: Socialización resultados trabajo de investigación.

7.5 TECNICAS DE ANALISIS ESTADISTICO

Se realizará un muestreo a conveniencia incluyendo a todos los pacientes que incluyan los criterios de inclusión. Se estimará un modelo de regresión lineal crudo y ajustado para identificar las razones de momios y sus respectivos intervalos de confianza, para identificar los factores asociados a los efectos adversos de forma general y por subgrupo farmacológico. Se considerarán factores asociados a aquellas características que tengan una razón de momios diferentes de 1 y un valor p asociado mayor a 0.05. Además, se evaluarán los supuestos para determinar la idoneidad de los modelos estimados.

7.6 REFERENCIAS

1. Daniel Se, Kilford L, Lees Aj. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1992;55: 181–184.
2. Halliday, G. M., Holton, J. L., Revesz, T. & Dickson, D. W. Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies. *Acta Neuropathol*. 122, 187–204 (2011).
3. Sherer TB, Betarbet R, Greenamyre JT. Pathogenesis of Parkinson's disease. *Curr Opin Invest Drugs* 2001;2,657-62.
4. Galvan A. Wichmann T. Pathophysiology of Parkinsonism. *Clin Neurophysiol*. 2008 Jul; 119(7): 1459–1474.

5. Chaudhuri, K. R. & Schapira, A. H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 8,464–474 (2009).
6. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5(6):525-35
7. Kadastik-Eerme L, Taba N, Asser T, Taba P. Factors associated with motor complications in Parkinson's disease. *Brain Behav.* 2017 Sep 25;7(10):e00837.
8. Zhengze Shen, MM, Deping Kong, M. Meta-analysis of the adverse events associated with extended-release versus standard immediate-release pramipexole in Parkinson disease. *Medicine (Baltimore).* 2018 Aug;97(34):e11316.
9. Aquino, C. C., & Fox, S. H. (2015). Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Movement Disorders*, 30(1), 80–89.
10. Cilia, R., Akpalu, A., Sarfo, F. S., Cham, M., Amboni, M., Cereda, E., Pezzoli, G. (2014). The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: Insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain*, 137(10), 2731–2742.
11. Pandey, S. Srivanitchapoom P. Levodopa-induced Dyskinesia: Clinical Features, Pathophysiology, and Medical Management. *Ann Indian Acad Neurol.* 2017 Jul-Sep; 20(3): 190–198.
12. Chapuis S, Ouchchane L, Metz O, Gerbaud L, Durif F. Impact of the Motor Complications of Parkinson's Disease on the Quality of Life. *Movement Disorders.* Vol 20 (2) 2005.
13. Stocchi F. Dopamine receptor agonists in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15 Suppl 4:S54—57.
14. Talati R, Baker WL, Patel AA, Reinhart K, Coleman CI. Adding a dopamine agonist to preexisting levodopa therapy vs. levodopa therapy alone in advanced Parkinson's disease: a meta analysis. *Int J Clin Pract.* 2009;63:613—23.
15. Ceravolo R, Frosini D, Rossi C, Bonuccelli U. Impulse control disorders in Parkinson's disease: definition, epidemiology, risk factors, neurobiology and management. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15 Suppl 4:S111—5.

16. Ceravolo R, Frosini D, Rossi C, Bonuccelli U. Spectrum of addictions in Parkinson's disease: from dopamine dysregulation syndrome to impulse control disorders. *J Neurol*. 2010;257 Suppl 2:S276—83.
17. Biglan KM, Holloway RG Jr, McDermott MP, Richard IH. Risk factors for somnolence, edema, and hallucinations in early Parkinson disease. *Neurology*. 2007 Jul 10;69(2):187-95.
18. Twelves, D., Perkins, K. S. & Counsell, C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 18, 19–31 (2003).
19. Savica, R., Grossardt, B. R., Bower, J. H., Ahlskog, J. E. & Rocca, W. A. Incidence and pathology of synucleinopathies and tauopathies related to parkinsonism. *JAMA Neurol*. 70, 859–866 (2013).
20. Van Den Eeden, S. K. et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am. J. Epidemiol*. 157, 1015–1022 (2003).
21. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A metaanalysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 2000;21(4): 435-40.
22. Morens DM, Grandinetti A, Reed D, White LR, Ross GW. Cigarette smoking and protection from Parkinson's disease: false association or etiologic clue? *Neurology* 1995;45(6):1041-51.
23. Quik M. Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2004;27(9):561-8.
24. Hernán MA, Takkouche B, Caamaño-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002;52(3):276-84.
25. Macleod A, Taylor K, Counsell C. Mortality in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Movement Disorders*, Vol. 29, No. 13, 2014.
26. Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A. & Steeves, T. D. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord*. 29, 1583–1590 (2014).

27. Sánchez JL, Buriticá O, Pineda D, Uribe CS, Palacio LG. Prevalence of Parkinson's disease and parkinsonism in a Colombian population using the capture-recapture method. *Int J Neurosci*. 2004 Feb;114(2):175-82.
28. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276:2045–7.
29. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology* 1992;42(7):1328-35.
30. Dijkstra, A. A. et al. Stage-dependent nigral neuronal loss in incidental Lewy body and Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 29, 1244–1251 (2014).
31. Iacono, D. et al. Parkinson disease and incidental Lewy body disease: just a question of time? *Neurology* 85, 1670–1679 (2015).
32. Maraganore DM, de Andrade M, Elbaz A, Farrer MJ, Ioannidis JP, Kruger R, et al. Collaborative analysis of alpha-synuclein gene promoter variability and Parkinson disease. *JAMA* 2006;296:661–70.
33. Mueller JC, Fuchs J, Hofer A, Zimprich A, Lichtner P, Illig T, et al. Multiple regions of alpha-synuclein are associated with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2005;57: 535–41.
34. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al; 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.
35. Stocchi F, Rabey JM. Effect of rasagiline as adjunct therapy to levodopa on severity of OFF in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2011;18(12):1373-1378.
36. Jenner P. Pharmacology of dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology*. 2002;58 Suppl 1:S1—8.
37. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD003735.

