



**CARACTERIZACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS DE LOS
MEDICAMENTOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE
LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN UN CENTRO DE NEUROLOGÍA,
CARTAGENA, COLOMBIA**

JONNATHAN MAURICIO LÓPEZ GARCÍA

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN NEUROLOGÍA CLÍNICA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
AÑO 2019**

**CARACTERIZACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS DE LOS
MEDICAMENTOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE
LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN UN CENTRO DE NEUROLOGÍA,
CARTAGENA, COLOMBIA**

JONNATHAN MAURICIO LÓPEZ GARCÍA
NEUROLOGÍA CLÍNICA

Tesis o trabajo de investigación para optar el título de
Especialista en Neurología Clínica

TUTORES

Edgard Eliud Castillo Támara
MD. Esp. Neurología Clínica-Coordinador del posgrado de Neurología clínica

Enrique Ramos Clason
MD.M.Sc. Salud Pública

Angélica Lara
Biomedical Engineer- PhD in biomaterials-Researcher teacher

UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN NEUROLOGÍA CLÍNICA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
AÑO 2019

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Cartagena, D. T y C., Junio de 2019



UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 27 de Junio de 2019

Doctor

EDWIN ANDRES HIGUITA DAVID

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

Por medio de la presente hago la entrega, a la Dirección de Investigaciones de la Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, los documentos y discos compactos (CD) correspondientes al proyecto de investigación titulado **“CARACTERIZACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN UN CENTRO DE NEUROLOGÍA, CARTAGENA, COLOMBIA”**, realizado por el estudiante **“JONNATHAN MAURICIO LÓPEZ GARCÍA”**, para optar el título de **“Especialista en Neurología clínica”**. A continuación se relaciona la documentación entregada:

- Dos (2) trabajos impresos empastados con pasta azul oscuro y letras Doradas del formato de informe final tipo manuscrito articulo original.
- Dos (2) CD en el que se encuentran dos documentos: el primero es la versión digital del documento empastado y el segundo es el documento digital del proyecto de investigación.
- Dos (2) Cartas de Cesión de Derechos de Propiedad Intelectual firmadas y autenticada por el estudiante autor del proyecto.

Atentamente,

JONNATHAN MAURICIO LÓPEZ GARCÍA

CC: 1.015.394.486

Programa de Neurología Clínica

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co





UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 27 de Junio de 2019

Doctor

EDWIN ANDRES HIGUITA DAVID

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual de la versión empastada del informe final artículo del proyecto de investigación titulado “**TITULO DEL PROYECTO**”, realizado por el estudiante “**JONNATHAN MAURICIO LÓPEZ GARCÍA**”, para optar el título de “**Especialista en Neurología clínica**”, bajo la asesoría del Dr. “**Edgard Eliud Castillo Tamara**”, y asesoría metodológica del Dr. “**Enrique Ramos Clason y a la Dra Angélica Lara** ” a la Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional Cartagena, para su consulta y préstamo a la biblioteca con fines únicamente académicos o investigativos, descartando cualquier fin comercial y permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad del Sinú por cualquier reclamo de terceros que invoque autoría de la obra.

Hago énfasis en que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

JONNATHAN MAURICIO LÓPEZ GARCÍA

CC: 1.015.394.486

Programa de Neurología Clínica

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co



DEDICATORIA

*A Dios por ser mi guía y mi fuerza.
A mi hija Valeria López quien me inspira para
superarme día a día, para ofrecerte lo mejor.
Dedico de manera especial a mis padres
Augusto López y Jeny García por su apoyo
incondicional en la construcción de mi vida
profesional.*

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por la vida de mis padres, por ser los principales promotores de mis sueños, gracias a ellos por ser los principales promotores de mis sueños, gracias a ellos por cada día confiar y creer en mis expectativas, gracias a la vida por este nuevo triunfo.

A la Universidad del Sinú, por brindarme la oportunidad de recibir formación académica.

A mis tutores que sin su ayuda y conocimientos no hubiese sido posible realizar este trabajo.

A la fundación FUREP en la ciudad de Cartagena y sus pacientes, por su amabilidad y colaboración.

CARACTERIZACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN UN CENTRO DE NEUROLOGÍA, CARTAGENA, COLOMBIA

López García Jonnathan (1), Barranco Camargo Luis (1), Zabala Caraballo Carmen (1), Jurado López Sandra, Castillo Támara Edgard Eliud (2), Ramos Clason Enrique (3).

- (1) Médico. Residente IV año de neurología clínica. Escuela de Medicina. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.
- (2) Médico. Esp. Neurología Clínica. Coordinador del programa de neurología clínica Universidad del Sinú seccional Cartagena, Unidad de neurología y rehabilitación del Caribe UNYRC, presidente ejecutivo Fundación para la rehabilitación de la enfermedad de Parkinson FUREP.
- (3) Médico. Máster salud pública. Coordinador de Investigaciones Posgrados MQ, Universidad del SINU.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común y su tratamiento farmacológico acarrea el riesgo de reacciones adversas.

Objetivos: Describir las reacciones adversas y el patrón de uso de los medicamentos empleados en el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson en un centro neurológico, Cartagena, Colombia, 2015-2017

Métodos: Estudio de corte transversal a partir de la revisión de historias clínicas de pacientes con enfermedad de Parkinson, en una unidad de neurología de la ciudad de Cartagena. Se realizaron análisis descriptivos y bivariados mediante χ^2 . Se determinó como nivel de significación estadística una $p < 0,05$.

Resultados: Se identificaron 78 pacientes con enfermedad de Parkinson, su edad media fue de $66,8 \pm 8,9$ años y el 67,9% eran hombres. El antiparkinsoniano más empleado fue pramipexol (50%). La terapia combinada se halló en el 79,5% de los pacientes. Las reacciones adversas se identificaron en el 43,6% de los pacientes, siendo las alucinaciones y las disquinesias las más frecuentes (20,5% y 17,4%, respectivamente). La enfermedad de pequeño vaso, el hipotiroidismo, la prescripción de estatinas, ASA y levotiroxina fueron más frecuentes en pacientes con alucinaciones en comparación con aquellos sin reacciones adversas ($p < 0,05$).

Conclusiones: La mayoría de los pacientes se encontraba en tratamiento antiparkinsoniano combinado. Las reacciones adversas se encontraron en menos de la mitad de los pacientes con un importante predominio de disquinesias y alucinaciones.

Palabras clave: Enfermedades neurodegenerativas, Enfermedad de Parkinson, efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos, polifarmacia, Colombia.

CHARACTERIZATION OF THE ADVERSE REACTIONS OF THE MEDICINES USED IN THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE IN A NEUROLOGICAL CENTER OF CARTAGENA, COLOMBIA

SUMMARY

Introduction: Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disease and its pharmacological treatment carries the risk of adverse reactions.

Objectives: To describe the adverse reactions and the pattern of use of the drugs used in the pharmacological treatment of Parkinson's disease in a neurological center, Cartagena, Colombia, 2015-2017

Methods: Cross-sectional study based on the review of clinical records of patients with Parkinson's disease in a neurology unit in the city of Cartagena. Descriptive and bivariate analyzes were carried out using X^2 . A $p < 0.05$ was determined as a level of statistical significance.

Results: We identified 78 patients with Parkinson's disease, their mean age was 66.8 ± 8.9 years and 67.9% were men. The most commonly used antiparkinsonian was pramipexole (50%). Combination therapy was found in 79.5% of patients. Adverse reactions were identified in 43.6% of patients, with hallucinations and dyskinesias being the most frequent (20.5% and 17.4%, respectively). Small-vessel disease, hypothyroidism, the prescription of statins, ASA and levothyroxine were more frequent in patients with hallucinations compared to those without adverse reactions ($p < 0.05$).

Conclusions: The majority of patients were on combined antiparkinsonian treatment. Adverse reactions were found in less than half of the patients with an important predominance of dyskinesias and hallucinations.

Key Words: Neurodegenerative Diseases, Parkinson Disease, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Polypharmacy, Colombia.

INTRODUCCION

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después de la enfermedad de Alzheimer (1, 2). La EP es de etiología desconocida pero probablemente es una patología de origen multifactorial que involucra factores genéticos y ambientales, que llevan a la destrucción de neuronas dopaminérgicas, produciendo síntomas motores y no motores (1-3). Su prevalencia está entre 100-300 por cada 100.000 habitantes y su incidencia usualmente comprende entre 10-50/100.000 personas año (1, 4) y se espera que imponga un aumento en la carga social y económica sobre las sociedades a medida que la población envejece (2).

La terapia farmacológica actual de la EP consiste en la reposición de dopamina por medio del uso de su precursor, la L-Dopa, de fármacos que aumentan la actividad de la dopamina al evitar su degradación o al estimular directamente los receptores dopaminérgicos o actuando sobre los sistemas muscarínicos y glutaminérgicos (5-7). El tratamiento de la EP está orientado principalmente a mejorar la calidad de vida controlando especialmente los síntomas motores que dependerán del tiempo de evolución de la enfermedad (3, 7). Sin embargo, estos medicamentos están asociados con múltiples reacciones adversas, entre ellas, discinesias, fluctuaciones motoras, somnolencia, alucinaciones, hipotensión, trastornos neuropsiquiátricos y gastrointestinales, entre otros, que pueden limitar su uso (7, 8).

Hasta el momento en Colombia se ha logrado caracterizar las variables sociodemográficas, clínicas y farmacológicas de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson (9-11), pero actualmente no existe información científica respecto al comportamiento, perfil de riesgo y caracterización de las reacciones adversas asociadas con el uso de medicamentos antiparkinsonianos.

La presencia de las reacciones adversas secundarias a los medicamentos empleados en el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson favorece el empeoramiento de la funcionalidad en los 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 ([7](#), [12](#)). Se buscó identificar las reacciones adversas y el patrón de uso de los medicamentos empleados en el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson en un centro de neurología, en la ciudad de Cartagena, Colombia.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio observacional de corte transversal sobre la caracterización y factores relacionados con la probabilidad de tener reacciones adversas medicamentosas y el patrón de uso del tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson, por medio del ingreso y consulta de las historias clínicas de la unidad de neurología y rehabilitación del Caribe, en la ciudad de Cartagena de Indias, Colombia.

Se analizaron las reacciones adversas medicamentosas de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson, identificados por medio de la clasificación internacional de enfermedades (CIE-10): G20X; en el período comprendido entre el 1 de enero del 2015 al 31 de diciembre de 2017. Se seleccionaron pacientes con 18 o más años, de ambos sexos y atendidos en consulta médica ambulatoria. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico previo de trastornos neuropsiquiátricos.

Se diseñó una base de datos en Microsoft Excel que permitió recoger los siguientes grupos de variables de los pacientes:

1. Sociodemográficas: sexo, edad, ciudad de procedencia.
2. Clínicas: comorbilidades, tiempo de evolución de la enfermedad de Parkinson, hospitalizaciones
3. Farmacológicas:
 - a. Medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson: Levodopa carbidopa, levodopa carbidopa entacapone, rotigotina, pramipexol, rasagilina, selegilina, amantadina, biperideno, bromocriptina.
 - b. Comedicaciones: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril, captopril), antagonistas del receptor de angiotensina II (losartan), diuréticos (furosemida), calcioantagonistas (verapamilo, amlodipino, nifedipino), antiulcerosos (inhibidores de

bomba de protones, ranitidina, antiácidos), hipnóticos (trazodona, benzodiazepinas), antidepresivos, antipsicóticos, otros.

c. Polifarmacia: Prescripción de 5 o más medicamentos

4. Reacciones adversas medicamentosas: alucinaciones, discinesias, intolerancia gástrica, trastornos compulsivos, trastornos del sueño.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad del Sinú en la categoría de investigación sin riesgo. Se respetaron los principios éticos establecidos por la Declaración de Helsinki. No se consideraron datos personales de los pacientes. Se contó con el aval de la institución responsable de la custodia de las historias clínicas.

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS Statistics, versión 24.0 para Windows (IBM, EE.UU). Se realizó un análisis descriptivo con frecuencias y proporciones para las variables cualitativas, y medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. Se determinó la comparación de variables cuantitativas mediante las pruebas t de Student o ANOVA y X^2 para las categóricas. Se determinó como nivel de significación estadística una $p < 0,05$

RESULTADOS

Se identificaron 78 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson, tratados en la unidad de neurología y rehabilitación del Caribe, en la ciudad de Cartagena entre los años 2015-2017. La edad media fue de $66,8 \pm 8,9$ años (rango: 34 - 84 años) y el 67,9% (n=53) correspondió al sexo masculino, con una relación hombre: mujer de 2,12:1 (Figura 1). La totalidad de los pacientes procedía de la ciudad de Cartagena. El 60,3% (n=47) de los pacientes con enfermedad de Parkinson tenía otras comorbilidades, el 33,3% (n=26) tenía una patología y el 26,9% (n=21) dos o más. La hipertensión arterial fue la comorbilidad más frecuente (47,4%; n=37) y el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) fué la comedición más comunmente encontrada (24,4%; n=19) (Tabla 1).

El tiempo de evolución de los pacientes con enfermedad de Parkinson fue de 8,4 años $\pm 4,4$ años (rango: 2 - 23 años). Todos estaban recibiendo tratamiento farmacológico y la polifarmacia se documentó en el 23,1% (n=18) de ellos. El antiparkinsoniano más frecuentemente prescrito fue el pramipexol (50%; n=39), seguido de la levodopa carbidopa entacapone (43,6%; n=34) y de la levodopa carbidopa (33,3%; n=26) (Tabla 1). Se encontraron 26 esquemas de tratamiento diferentes, predominando la terapia combinada (79,5%; n=62) en donde el 10,3% (n=8) tenía prescrito levodopa carbidopa entacapone asociada a pramipexol. La monoterapia se encontró en el 20,5% (n=16) de los pacientes, encontrandose el pramipexol como la terapia más usada (12,8%; n=10) (Tabla 2).

Se encontraron 40 reacciones adversas medicamentosas (RAM) distribuidos en 34 pacientes (43,6%) con enfermedad de Parkinson, 7 de ellos presentaron 2 RAM mientras que los demás (n=27) tuvieron un evento. Las RAM más frecuentemente reportadas fueron alucinaciones (20,5%; n=16) y discinesias (17,4%; n=14). Las RAM fueron mucho más frecuentes en hombres (64,7%; n=22), en mayores de 65 años (70,6%; n=24), comedidos (64,7%; n=22), en terapia antiparkinsoniana combinada (82,4%; n=28) y cuando el tiempo de evolución de la enfermedad de Parkinson estaba entre 6 y 10 años (44,1%; n=15) (Tabla 3). Las hospitalizaciones

se presentaron en el 15,4% (n=12) de los pacientes y en el 2,7% (n=2) se debió a reacciones adversas discinéticas.

El análisis bivariado halló diferencias estadísticamente significativas en los pacientes que presentaron alucinaciones, quienes eran de mayor edad que aquellos con intolerancia gástrica (mediana 70 vs 60 años, $p=0,0319$). Con relación a las comorbilidades, los pacientes con alucinaciones presentaban mayor frecuencia de enfermedad de pequeño vaso o hipotiroidismo en comparación con aquellos que no tenían reacciones adversas (50% vs 12,5%; $p=0,0454$ y 33,3% vs 3,1%; $p=0,0343$, respectivamente). De acuerdo, con las comedificaciones se encontró que el uso de estatinas (50% vs 4,7%; $p=0,0065$), ASA (50% vs 4,7%; $p=0,0065$) y levotiroxina (33,3% vs 3,1%; $p=0,0343$) fueron las prescripciones que se hallaron más frecuentemente en los pacientes con alucinaciones en comparación con aquellos que no presentaban reacciones adversas. De igual manera, la polifarmacia fue más frecuente en aquellos pacientes con alucinaciones contrastando con aquellos sin reacciones adversas (50% vs 3,1%; $p=0,0034$). Entre los pacientes que tuvieron otras reacciones adversas todos tenían como comorbilidad HTA (100% vs 42,2%; $p=0,0386$) y la mayoría fueron tratados con IECA (75% vs 20,3%; $p=0,0379$) comparados con los que no presentaron reacciones adversas (tabla 4). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las reacciones adversas y los antiparkinsonianos empleados ni con las diferentes dosis empleadas.

DISCUSIÓN

Este estudio permitió caracterizar las reacciones adversas relacionadas con el uso de antiparkinsonianos y el patrón de uso de estas prescripciones empleadas en el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson, los cuales pueden contribuir a una mayor comorbilidad e interferir con la adherencia farmacológica de estos pacientes. Estos hallazgos pueden ser de utilidad para el personal asistencial, académico y científico en la toma de decisiones frente a las potenciales reacciones adversas a medicamentos a que se ven enfrentados sus pacientes.

Los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson tenían una edad media de 66,8 años, muy similar a lo encontrado en estudios locales (66,1-69,1 años) ([9-11](#)) y a lo hallado en Italia (68,6 años) ([13](#)), mientras que fue ligeramente superior a lo documentado en EE.UU (62,7-65,2 años) ([14-16](#)) y Singapur (64,4 años) ([17](#)), pero inferior a lo publicado en algunos países de Europa (73-78 años) ([18-20](#)) y Korea del Sur (77,1 años) ([21](#)). Esta patología predominó en el sexo masculino (67,9%) lo que es acorde a lo encontrado en Colombia (50,7-52,5%) ([9](#), [10](#)), Alemania (51%) ([18](#)), EE.UU (54,8%) ([15](#)), Escocia (55,3%) ([19](#)) y Singapur (59,5%) ([17](#)), pero difiriendo en lo hallado en otros países en donde la enfermedad de Parkinson predominó en mujeres, como es el caso de EE.UU (51,5-63,1%) ([14](#), [22](#)), Italia (51,6-55,9%) ([20](#), [23](#)), Korea del Sur (59,8%) ([21](#)) y Japón (60,5%) ([24](#)).

La hipertensión arterial fue la comorbilidad más frecuentemente encontrada (47,4%), guardando relación a lo encontrado en otro estudio colombiano (51,2%) ([10](#)), así como a lo reportado en EE.UU (49,5%) ([14](#)), Escocia (41,1%) ([19](#)) y Korea del Sur (68,7%) ([21](#)). En otra investigación realizada en EE.UU predominó como comorbilidad la demencia (60,7%) ([22](#)) mientras que en Alemania fue el insomnio (46,6%) ([18](#)). De otro lado, la comedificación más hallada guardó relación con la comorbilidad más descrita, encontrándose los antihipertensivos en el 47,4% de los pacientes, acorde a lo hallado en otro estudio local pero en una proporción inferior (33%) ([9](#)), mientras que en EE.UU e Italia predominó el uso de antidepresivos (66,1%) ([22](#)) y ansiolíticos (37,5%) ([13](#)), respectivamente.

Con relación al patrón de uso de los medicamentos empleados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, se encontró que el pramipexol fue el antiparkinsoniano más prescrito (50%) contrastando con lo encontrado en la India (21%) (25) y en Colombia (16,3%) (9). Machado *et al* en Colombia, identificaron que el medicamento más prescrito era levodopa carbidopa en el 45,5% de los pacientes (9). Al agrupar las prescripciones que tienen levodopa (carbidopa y entacapone), se halló que el 76,9% de los pacientes la tenían prescrita en nuestro reporte lo que fue muy similar a lo encontrado en la India (86%) (25) y Singapur (82,9%) (17), pero muy superior a lo descrito en Japón (42,6%) (26) en donde se usa con mayor frecuencia la rotigotina (100%) (24). Éstos hábitos de prescripción varían en cada región debido tal vez a la diferente formación académica de los médicos y a los diferentes medicamentos incluidos en los sistemas de salud de cada país.

El tratamiento antiparkinsoniano combinado se encontró en la mayoría de los pacientes (79,5%), siendo acorde a lo hallado en Italia (55,4-85,2%) (13, 20), India (59%) (25) y Singapur (57,1%) (17), pero contrastando con lo reportado en Colombia, en donde predominó la monoterapia (69,4%) (9). Estas diferencias tal vez obedezcan al tiempo de evolución de la enfermedad de Parkinson, en donde habrá mayor posibilidad de usar múltiples antiparkinsonianos a mayor duración de la enfermedad (3, 7). El tratamiento combinado más empleado fue levodopa carbidopa entacapone asociado a pramipexol (10,3%) difiriendo a lo encontrado en otro estudio local (1,3%) (9), mientras que en Singapur la asociación más frecuente fue levodopa carbidopa con trihexifenidilo (13,7%) (17).

La polifarmacia está relacionada con mayor riesgo de reacciones adversas, interacciones farmacológicas, admisiones a los servicios de urgencias y hospitalización, errores de medicación, prescripciones potencialmente inapropiadas, morbimortalidad, entre otras (27, 28). En nuestro reporte se encontró que la polifarmacia estaba presente en el 23,1% de los pacientes, siendo muy similar a lo documentado en EE.UU (26,7%) (22) y siendo notablemente inferior a lo encontrado en Escocia (63,7%) (19).

Las reacciones adversas medicamentosas se encontraron en 43,6% de los pacientes con enfermedad de Parkinson lo que contrasta con lo encontrado en otros estudios (85,1-94,3%) ([16](#), [24](#), [29](#)). La baja frecuencia de reacciones adversas identificada en nuestro estudio tal vez obedezca a la poca notificación de los eventos por parte del paciente y/o familiares, al inadecuado registro en la historia clínica o a la fragmentación de la atención médica. Las alucinaciones se encontraron en el 20,5% de los pacientes, siendo superior a lo encontrado en otras investigaciones (9,2-12,3) ([16](#), [24](#), [29](#)) mientras que las discinesias se encontraron en el 17,4% de los pacientes tratados con antiparkinsonianos, lo que fue acorde a lo encontrado en otros estudios (13,8-27,4%) ([16](#), [24](#), [29-31](#)).

En una revisión sistemática realizada por Li *et al* sobre las reacciones adversas a medicamentos en pacientes con tratamiento antiparkinsoniano, encontraron como eventos más frecuentes náuseas (42,9-89,1%), somnolencia (22,4%-85,8%), estreñimiento (36,7-80,1%), discinesias (38,9-61,1%) y alucinaciones (43,7-55%) ([8](#)). Estas reacciones adversas pueden llegar a ser severas y necesitar atención por urgencias. En Australia, Lubomski *et al* identificaron que el 5,1% de los pacientes con EP que acudían al servicio de urgencias era debido a reacciones adversas secundarias al tratamiento antiparkinsoniano ([32](#)), lo que fue ligeramente superior a lo encontrado en nuestro estudio (2,7%).

No obstante, se reconocen algunas limitaciones en la interpretación de algunos resultados, partiendo de la reducida muestra de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, del posible subregistro de las variables clínicas y farmacológicas de otras condiciones médicas no relacionadas con entidades neurológicas, que probablemente no se encuentran de forma confiable en la historia clínica empleada para la recolección de la información. Además, como la mayoría de pacientes se encontraba en terapia combinada no fue posible determinar si la reacción adversa correspondía a uno u otro medicamento. Y finalmente, la pérdida en el seguimiento de algunos pacientes debido a dificultades de afiliación al sistema general de seguridad en salud o a cambio de EPS o IPS.

CONCLUSIONES

Con los hallazgos anteriores se puede concluir que una alta proporción de pacientes se encontraba en tratamiento antiparkinsoniano combinado, siendo la prescripción más empleada el pramipexol. Las reacciones adversas se encontraron en menos de la mitad de los pacientes con un importante predominio de discinesias y alucinaciones. La enfermedad de pequeño vaso, el hipotiroidismo, la prescripción de estatinas, ASA y levotiroxina fueron más frecuentes en pacientes con alucinaciones en comparación con aquellos que no tenían reacciones adversas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Revue neurologique*. 2016;172(1):14-26.
2. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2006;5(6):525-35.
3. Rizek P, Kumar N, Jog MS. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2016;188(16):1157-65.
4. Sanchez JL, Buritica O, Pineda D, Uribe CS, Palacio LG. Prevalence of Parkinson's disease and parkinsonism in a Colombian population using the capture-recapture method. *The International journal of neuroscience*. 2004;114(2):175-82.
5. Müller T. Drug therapy in patients with Parkinson's disease. *Translational neurodegeneration*. 2012;1(1):10-.
6. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9996):896-912.
7. Defebvre L, Moreau C. [Medical and surgical treatment of Parkinson's disease]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2017;46(2 Pt 1):218-24.
8. Li BD, Bi ZY, Liu JF, Si WJ, Shi QQ, Xue LP, et al. Adverse effects produced by different drugs used in the treatment of Parkinson's disease: A mixed treatment comparison. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2017;23(10):827-42.
9. Jorge Enrique M-A, Luis Felipe C-T, Andrés G-M, Juan Daniel C-S. Patrones de prescripción de fármacos antiparkinsonianos en un grupo de pacientes de Colombia, 2015. *Biomédica*. 2018;38(3).
10. Palacios Sánchez E, Silva Soler MA, Vergara Aguilar JP, Perdomo Rivera CJ, Patiño Rodríguez HM. Síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson, ¿relación con la lateralidad al inicio de la enfermedad? *Acta Neurológica Colombiana*. 2015;31:261-6.
11. Ariza-Serrano, Lina M. et al. "Caracterización de pacientes con enfermedad de Parkinson en un centro de referencia de la ciudad de Bogotá, Colombia. *Acta Neurol Colomb*. 2016; 32(3): 203-208.
12. Baumann CR, Waldvogel D. [The treatment of Parkinson's disease]. *Praxis*. 2013;102(25):1529-35.
13. Leoni O, Martignoni E, Cosentino M, Michielotto D, Calandrella D, Zangaglia R, et al. Drug prescribing patterns in Parkinson's disease: a

pharmacoepidemiological survey in a cohort of ambulatory patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11(2):149-57.

14. Jeong SM, Jang W, Shin DW. Association of statin use with Parkinson's disease: Dose-response relationship. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2019.

15. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2498-508.

16. Rascol O, Hauser RA, Stocchi F, Fitzer-Attas CJ, Sidi Y, Abler V, et al. Long-term effects of rasagiline and the natural history of treated Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2016;31(10):1489-96.

17. Tan EK, Yeo AP, Tan V, Pavanni R, Wong MC. Prescribing pattern in Parkinson's disease: are cost and efficacy overriding factors? *International journal of clinical practice.* 2005;59(5):511-4.

18. Henrichsmann M, Hempel G. Impact of medication therapy management in patients with Parkinson's disease. *Int J Clin Pharm.* 2016;38(1):54-60.

19. McLean G, Hindle JV, Guthrie B, Mercer SW. Co-morbidity and polypharmacy in Parkinson's disease: insights from a large Scottish primary care database. *BMC Neurol.* 2017;17(1):126.

20. Trifiro G, Savica R, Morgante L, Vanacore N, Tari M, Moretti S, et al. Prescribing pattern of anti-Parkinson drugs in Southern Italy: cross-sectional analysis in the years 2003-2005. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14(5):420-5.

21. Park HY, Park JW, Sohn HS, Kwon JW. Association of Parkinsonism or Parkinson Disease with Polypharmacy in the Year Preceding Diagnosis: A Nested Case-Control Study in South Korea. *Drug Saf.* 2017;40(11):1109-18.

22. Bhattacharjee S, Goldstone L, Warholak T. Prevalence, Patterns and Predictors of Psychotropic Polypharmacy Among Elderly Individuals with Parkinson's Disease In Long Term Care Settings In The United States. *J Parkinsons Dis.* 2016;6(1):247-55.

23. Vasta R, Nicoletti A, Mostile G, Dibilio V, Sciacca G, Contrafatto D, et al. Side effects induced by the acute levodopa challenge in Parkinson's Disease and atypical parkinsonisms. *PLoS One.* 2017;12(2):e0172145.

24. Nomoto M, Mizuno Y, Kondo T, Hasegawa K, Murata M, Takeuchi M, et al. Transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol.* 2014;261(10):1887-93.

25. Tripathi RK, Kapse SV, Potey AV. Prescription pattern and awareness of disease and treatment in patients of Parkinson's disease. *Neurodegenerative disease management*. 2017;7(5):299-306.
26. Nakaoka S, Ishizaki T, Urushihara H, Satoh T, Ikeda S, Yamamoto M, et al. Prescribing pattern of anti-Parkinson drugs in Japan: a trend analysis from 2005 to 2010. *PLoS One*. 2014;9(6):e99021.
27. Payne RA. The epidemiology of polypharmacy. *Clinical medicine (London, England)*. 2016;16(5):465-9.
28. Castro-Rodriguez A, Machado-Duque ME, Gaviria-Mendoza A, Medina-Morales DA, Alvarez-Vera T, Machado-Alba JE. Factors related to excessive polypharmacy (≥ 15 medications) in an outpatient population from Colombia. *International journal of clinical practice*. 2018:e13278.
29. Wong KS, Lu CS, Shan DE, Yang CC, Tsoi TH, Mok V. Efficacy, safety, and tolerability of pramipexole in untreated and levodopa-treated patients with Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*. 2003;216(1):81-7.
30. Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2001;16(3):448-58.
31. Kadastik-Eerme L, Taba N, Asser T, Taba P. Factors associated with motor complications in Parkinson's disease. *Brain and behavior*. 2017;7(10):e00837.
32. Lubomski M, Rushworth RL, Tisch S. Hospitalisation and comorbidities in Parkinson's disease: a large Australian retrospective study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2015;86(3):324-30.

TABLAS

Tabla 1. Variables clínicas y farmacológicas de 78 pacientes con enfermedad de Parkinson, Cartagena, Colombia, 2015-2017

Variables	Total		<65 años		≥65 años		p
	n=78	%	n=25	%	n=53	%	
Comorbilidades	47	60,3	13	52,0	34	64,2	0,306
Hipertensión arterial	37	47,4	10	40,0	27	50,9	0,366
Enfermedad de pequeño vaso intracerebral	11	14,1	2	8,0	9	17,0	0,288
Diabetes mellitus	7	11,0	3	12,0	4	7,5	0,521
Insomnio	7	11,0	2	8,0	5	9,4	0,836
Comedicación	47	60,3	13	52,0	34	64,2	0,306
IECA	19	24,4	6	24,0	13	24,5	0,960
Trazodona	9	11,5	2	8,0	7	13,2	0,502
ARA2	8	10,3	3	12,0	5	9,4	0,727
Calcioantagonistas	8	10,3	1	4,0	7	13,2	0,211
Diuréticos	8	10,3	0	0,0	8	15,1	0,040
Uso de antiparkinsonianos	-	-	-	-	-	-	-
Pramipexol	39	50,0	13	52,0	26	49,1	0,808
Levodopa + Carbidopa + Entacapone	34	43,6	9	36,0	25	47,2	0,353
Levodopa + Carbidopa	26	33,3	8	32,0	18	34,0	0,864
Rotigotina	21	26,9	9	36,0	12	22,6	0,215
Amantadina	19	24,4	5	20,0	14	26,4	0,538
Biperideno	8	10,3	3	12,0	5	9,4	0,727
Rasagilina	7	9,0	5	20,0	2	3,8	0,019
Polifarmacia	18	23,1	3	12,0	15	28,3	0,111

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA2: Antagonistas del receptor de angiotensina II

Tabla 2. Esquemas de tratamiento empleados en 78 pacientes con enfermedad de Parkinson, Cartagena, Colombia, 2015-2017

Esquemas de tratamiento	n=78	%
Monoterapia	16	20,5
Pramipexol	10	12,8
Levodopa + Carbidopa	4	5,1
Rotigotina	2	2,6
Terapia combinada	62	79,5
Terapia dual	27	34,6
Levodopa + Carbidopa + Rotigotina	6	7,7
Levodopa + Carbidopa + Pramipexol	6	7,7
Levodopa + Carbidopa + Entacapone	5	6,4
Pramipexol + Amantadina	3	3,8
Levodopa + Carbidopa + Biperideno	2	2,6
Levodopa + Carbidopa + Amantadina	2	2,6
Rotigotina + Rasagilina	1	1,3
Amantadina + Rotigotina	1	1,3
Biperideno + Amantadina	1	1,3
Terapia triple	23	29,5
Levodopa + Carbidopa + Entacapone + Pramipexol	8	10,3
Levodopa + Carbidopa + Entacapone + Rotigotina	5	6,4
Levodopa + Carbidopa + Entacapone + Amantadina	3	3,8
Levodopa + Carbidopa + Pramipexol + Rasagilina	2	2,6
Levodopa + Carbidopa + Entacapone + Biperideno	1	1,3
Levodopa + Carbidopa + Rotigotina + Amantadina	1	1,3
Levodopa + Carbidopa + Rotigotina + Biperideno	1	1,3
Levodopa + Carbidopa + Pramipexol + Amantadina	1	1,3
Levodopa + Carbidopa + Pramipexol + Biperideno	1	1,3
Terapia cuádruple	11	14,1
Levodopa + Carbidopa + Entacapone + Rotigotina + Amantadina	4	5,1
Levodopa + Carbidopa + Entacapone + Pramipexol + Rasagilina	3	3,8
Levodopa + Carbidopa + Entacapone + Pramipexol + Biperideno	2	2,6
Levodopa + Carbidopa + Entacapone + Pramipexol + Amantadina	2	2,6
Terapia quíntuple	1	1,3
Levodopa + Carbidopa + Entacapone + Pramipexol + Rasagilina + Amantadina	1	1,3

Tabla 3. Relación de las variables sociodemográficas, clínicas y farmacológicas con las reacciones adversas medicamentosas en pacientes con enfermedad de Parkinson, Cartagena, Colombia, 2015-2017

Variables	Total		Alucinaciones		Discinesias		Otras	
	n=34	%	n=16	%	n=14	%	n=10	%
Hombre	22	64,7	10	62,5	7	50,0	5	50,0
Edad <65 años	10	29,4	3	18,8	4	28,6	5	50,0
Edad ≥65 años	24	70,6	13	81,3	10	71,4	5	50,0
Comedicaciones	22	64,7	10	62,5	10	71,4	5	50,0
Terapia combinada antiparkinsoniana	28	82,4	14	87,5	10	71,4	8	80,0
Polifarmacia	10	29,4	4	25	8	57,1	1	10,0
Tiempo de evolución de la EP 0-5 años	10	29,4	4	25,0	3	21,4	3	30,0
Tiempo de evolución de la EP 6-10 años	15	44,1	7	43,8	6	42,9	5	50,0
Tiempo de evolución de la EP ≥11 años	9	26,5	5	31,3	5	35,7	2	20,0

Tabla 4. Análisis bivariado comparando la edad, comorbilidades y comedicación entre los principales efectos adversos en pacientes con enfermedad de Parkinson, Cartagena, Colombia, 2015-2017

	Alucinaciones N=6	Intolerancia gástrica N=4	Otros N=4	Ninguno N=64	Valor p*	Valor p [†]	Valor p [‡]	Valor p [§]	Valor p	Valor p [¶]
Edad	70 (66 - 74)	60 (56 - 66)	72 (68 - 73)	67 (61 - 72)	0,0319	0,8296	0,3184	0,0421	0,1439	0,2508
Comorbilidades										
HTA	5 (83,3)	1 (25,0)	4 (100,0)	27 (42,2)	0,1904	0,4142	0,0863	0,1428	0,6379	0,0386
Enf. Pequeños Vasos	3 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (12,5)	0,2000	0,2000	0,0454	--	0,4549	0,4549
SNC										
Diabetes Mellitus II	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (9,4)	0,4142	0,4142	0,4817	--	0,5243	0,5243
Insomnio de	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (9,4)	0,4142	0,4142	0,4817	--	0,5243	0,5243
Conciliación										
Hipotiroidismo	2 (33,3)	1 (25,0)	0 (0,0)	2 (3,1)	0,7829	0,4666	0,0343	0,3173	0,1686	0,7216
Dislipidemia	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,1)	0,4142	0,4142	0,2388	--	0,7216	0,1686
Hiperplasia Prostática	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (1,6)	--	0,4000	0,7594	0,3173	0,8025	0,1150
Benigna										
Enfermedad Coronaria	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)	0,4142	0,4142	0,1652	--	0,8025	0,8025
Neuropatía	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)	0,4142	0,4142	0,1652	--	0,8025	0,8025
Comedicación										

IECA	3 (50,0)	0 (0,0)	3 (75,0)	13 (20,3)	0,2000	0,5714	0,1276	0,1428	0,3197	0,0379
Trazodona	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (12,5)	0,4142	0,4142	0,5765	--	0,4549	0,4549
ARA2	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (10,9)	0,4142	0,4142	0,5311	--	0,4881	0,4881
Calcio Antagonistas	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (9,4)	0,4666	0,4666	0,1363	--	0,5243	0,5243
Diuréticos de Asa	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (10,9)	0,4142	0,4142	0,5311	--	0,4881	0,4881
Estatina	3 (50,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	3 (4,7)	0,2000	0,5714	0,0065	0,3173	0,6602	0,2198
Beta Bloqueadores	1 (16,7)	1 (25,0)	0 (0,0)	4 (6,3)	0,4142	0,4142	0,3700	0,3173	0,2685	0,6089
Metformina	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (9,4)	0,4142	0,4142	0,4817	--	0,5243	0,5243
ASA	3 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (4,7)	0,2000	0,2000	0,0065	--	0,6602	0,6602
Levotiroxina	2 (33,3)	1 (25,0)	0 (0,0)	2 (3,1)	0,7829	0,4666	0,0343	0,3173	0,1686	0,7216
Alfa Agonista	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	2 (3,1)	--	0,4000	0,6627	0,3173	0,7216	0,1686
Pregabalina	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,1)	0,4142	0,4142	0,2388	--	0,7216	0,7216
Antiagregante	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,1)	--	--	0,6627	--	0,7216	0,7216
Polifarmacia	3 (50,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	2 (3,1)	0,2000	0,9999	0,0034	0,4285	0,7216	0,0151

* Valor de p comparando los grupos alucinaciones vs intolerancia gástrica; † Valor de p comparando los grupos alucinaciones vs otros; ‡ Valor de p comparando los grupos alucinaciones vs ninguno; § Valor de p comparando los grupos intolerancia gástrica vs otros; || Valor de p comparando los grupos intolerancia gástrica vs ninguno; ¶ Valor de p comparando los grupos otros vs ninguno

FIGURAS

Figura 1. Distribución por edad y sexo de 78 pacientes con enfermedad de Parkinson, Cartagena, Colombia, 2015-2017



