



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

FACULTAD DE FARMACIA

Trabajo de fin de grado

El tratamiento farmacológico de los pacientes con enfermedad de Parkinson: consumo de fármacos antiparkinsonianos y de fármacos contraindicados

Alumno: Jorge García Díaz (1599)

Tutor: Francisco Navarrete Rueda

Cotutor: Carmen Díaz Marín

Área: Farmacología

Curso académico: 2019/2020

Convocatoria: Junio 2020

Índice

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1 Concepto de enfermedad de Parkinson	6
1.2 Manifestaciones clínicas de la EP.....	8
1.3 Diagnóstico de la EP.....	10
1.4 Tratamiento farmacológico	10
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	14
2.1 Hipótesis.....	14
2.2 Objetivos Principales	14
2.3 Objetivos Secundarios	14
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
3.1. Diseño y tipo de estudio.....	15
3.2. Selección de pacientes.....	15
3.3. Recogida de datos, variables y análisis estadístico	16
3.4. Limitaciones del estudio.....	17
3.5. Aspectos éticos y legales.....	18
4. REVISIÓN DE LA LITERATURA	18
5. RESULTADOS	21
5.1 Variables sociodemográficas:.....	22
5.2 Enfermedad de Parkinson	24
5.3 Tratamiento completo del paciente.....	30
6. DISCUSIÓN	33
6.1 Variables sociodemográficas	34
6.2 Enfermedad de Parkinson	35
6.3 Tratamiento de la enfermedad de Parkinson	36
6.4 Tratamiento completo de los pacientes	39
7. IMPLICACIONES PARA FUTUROS PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN.....	41
8. CONCLUSIONES	42
9. BIBLIOGRAFÍA	43
10. ANEXO 1: TABLA DE VARIABLES	44

Tabla de abreviaturas

<i>Agonista dopaminérgico</i>	<i>AD</i>
<i>Catecol-O-metil transferasa</i>	<i>COMT</i>
<i>Enfermedad de Parkinson</i>	<i>EP</i>
<i>Enfermedad de Parkinson idiopática</i>	<i>EPI</i>
<i>Enfermedades neurodegenerativas</i>	<i>END</i>
<i>Fármacos antiparkinsonianos</i>	<i>FAP</i>
<i>Fármacos antipsicóticos</i>	<i>FAPS</i>
<i>Ganglios de la base</i>	<i>GB</i>
<i>Hipertensión arterial</i>	<i>HTA</i>
<i>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</i>	<i>IRSS</i>
<i>Levodopa</i>	<i>LD</i>
<i>Monoamino oxidasa B</i>	<i>MAO-B</i>
<i>Nuevos anticoagulantes orales</i>	<i>NACO</i>
<i>Sustancia Negra</i>	<i>SN</i>

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Parkinson no tiene tratamiento curativo pero sí un amplio y complejo tratamiento sintomático.

Objetivos: Identificar los fármacos antiparkinsonianos más utilizados y la complejidad del tratamiento de los paciente así como la frecuencia de uso de tratamientos contraindicados

Material y métodos: Estudio retrospectivo y observacional en una muestra de 100 pacientes con enfermedad de Parkinson mediante la revisión de la historia clínica electrónica. Se recogen variables demográficas, clínicas y los tratamientos activos para todas las patologías.

Resultados: El 57% tenía una o más comorbilidades, la dosis de levodopa utilizada estaba alrededor de los 600mg diarios, el 83% de los pacientes tomaba entre 1 y 3 fármacos antiparkinsonianos, la mediana de unidades al día fue de 5, con un máximo de 16. El número de medicamentos diarios por cualquier motivo osciló entre 1 y 16 con una mediana de 6,5. Ningún paciente estaba bajo tratamiento con neurolépticos típicos.

Conclusiones: El tratamiento de los pacientes con EP, tanto con FAP como con fármacos para otros usos, es complejo debido al elevado número de medicamentos y de tomas diarias. Comparado con los estudios publicados, el uso de fármacos contraindicados para EP en nuestros pacientes es muy bajo.

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease does not have a curative treatment, but it does a wide and complex symptomatic treatment.

Objectives: to identify the most used antiparkinsonian drugs and the complexity of the treatment of the patients, as well the frequency of use of contraindicated treatments.

Material and methods: Retrospective and observational study in a sample of 100 patients with Parkinson's disease by reviewing the electronic medical record. Demographic and clinical variables and active treatments for all pathologies are collected.

Results: 57% had one or more comorbidities, the levodopa dose used was around 600mg daily, 83% of patients took between 1 and 3 antiparkinsonian drugs, the median number of units per day was 5, with a maximum of 16. The daily number of medications for any reason ranged from 1 to 16 with a median of 6.5. None was under treatment with typical neuroleptics.

Conclusions: The treatment of patients with Parkinson's disease is complex for the high number of drugs and the daily intakes. Compared with publish studies, the use of contraindicated drugs for Parkinson's disease in our patients is very low.

1. Introducción

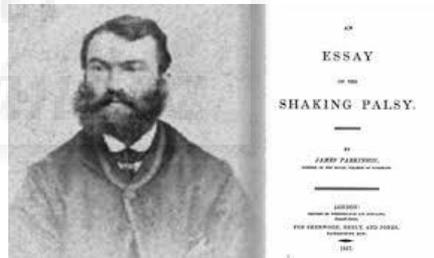
Con el aumento de la esperanza de vida en los países occidentales, en especial en el nuestro, las **enfermedades neurodegenerativas** (END) relacionadas con la edad, se han convertido en uno de los problemas de salud más importantes. En una sociedad envejecida como la nuestra, la importancia sociosanitaria de estas enfermedades es enorme, tanto por su frecuencia como por la necesidad de cuidados de los pacientes y las consecuencias económicas y sociales que de ello se derivan. Además, hay que tener en cuenta que en la atención a estos pacientes es fundamental la figura de un cuidador que, en nuestro medio, suele ser un familiar, generalmente el cónyuge. Sin embargo, muchos ancianos viven solos o, en el mejor de los casos, con su pareja que suele ser también una persona de edad avanzada o con patologías crónicas. Esto dificulta todavía más el acceso a una terapéutica realmente eficaz ya que, a la eficacia mayor o menor del tratamiento, se suma la **dificultad de realizar**

un adecuado cumplimiento en el caso de que dicho tratamiento tenga un grado de complejidad que exceda las capacidades del paciente y su cuidador.

Hasta la actualidad, no se ha conseguido un tratamiento que modifique claramente el proceso neurodegenerativo, pero sí que se existen tratamientos, basados en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, que consiguen mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes. En el caso de la **enfermedad de Parkinson (EP)**, la situación clínica de los pacientes ha mejorado radicalmente en las últimas décadas debido al uso de nuevas estrategias de tratamiento y de la modificación en las formas de administración de las clásicas que tienen como objetivo la estimulación dopaminérgica continua.

1.1 Concepto de enfermedad de Parkinson

En el año 1817, el médico inglés James Parkinson publicó su libro “An Essay on the Shaking Palsy” (1) en el que describía las características clínicas y la evolución de la que denominó “parálisis agitante” en siete casos. Es un libro breve pero que recogía de una forma muy clara, los que luego se denominaron signos cardinales de la enfermedad y también aspectos no motores que se fueron definiendo mejor muchos años después, hasta cobrar la importancia actual. Nada se conocía entonces sobre la implicación de la vía dopaminérgica y las enormes posibilidades de modificación farmacológica de la misma. Fue sólo hace algo más de 50 años cuando inició el tratamiento con levodopa (LD) y comenzó una nueva era para los pacientes afectados de lo que hoy conocemos como EP en honor a su descubridor.

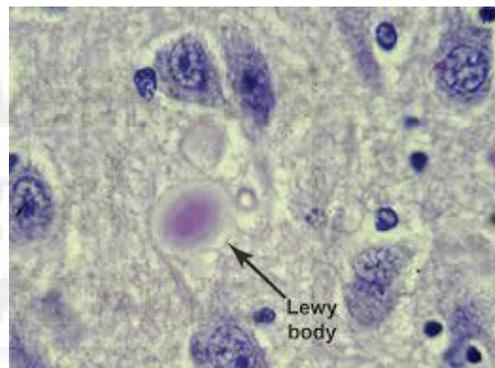
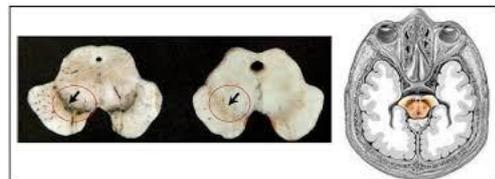


La EP es la **segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente** tras la enfermedad de Alzheimer. En una revisión reciente (2) se establece una prevalencia de 1,5%, y se calcula que en España hay unas 160.000 personas afectadas. La prevalencia está directamente relacionada con la edad, la mayoría

de los casos comienzan después de los 65 años, aunque no son excepcionales los casos denominados juveniles, la mayoría de los cuales son de origen genético. En la actualidad existen varios genes descritos causantes de la EP, entre ellos PARK1, PARK2, UCHL1, PINK1, PARK7, LRRK2 (3).

La EP se caracteriza por una degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra (SN), dicha degeneración provoca un descenso de la liberación de dopamina y una pérdida de la regulación en esta vía.

La SN es un núcleo celular situado en el mesencéfalo, bilateral y que constituye la principal fuente de inervación dopaminérgica de los ganglios de la base (GB). Recibe este nombre porque las células contienen neuromelanina que es un producto de la degradación de las catecolaminas (dopamina y epinefrina) que le confiere su color oscuro. Con la degeneración celular se va perdiendo esta coloración y, en el cerebro de los pacientes con EP, el núcleo tiene una coloración similar al



resto de los núcleos grises cerebrales. El hallazgo patológico fundamental de la enfermedad de Parkinson idiopática (EPI) son los denominados **cuerpos de Lewy**, que son inclusiones citoplasmáticas eosinófilas formadas en su mayor parte por el depósito de una proteína, la alfa sinucleína. Son típicos pero no exclusivos de la EP, por este motivo algunos autores incluyen a la EP dentro de un grupo de END que denominan alfa sinucleinopatías.

La mayor parte de las sinapsis de los axones de las células de la SN se realizan con el núcleo denominado “pálido”, que forma parte del cuerpo estriado, uno de los principales núcleos de los GB.

Los **circuitos de los GB** son muy complejos, existiendo diferentes vías, directas e indirectas que producen tanto activación como inhibición de la vía motora principal (vía piramidal) haciendo que la mala regulación de estos circuitos produzcan tanto síntomas de inhibición motora como síntomas de exceso de movimiento que se pueden deber al propio proceso degenerativo (p.ej. temblor) o al tratamiento farmacológico (p.ej. corea y discinesias).

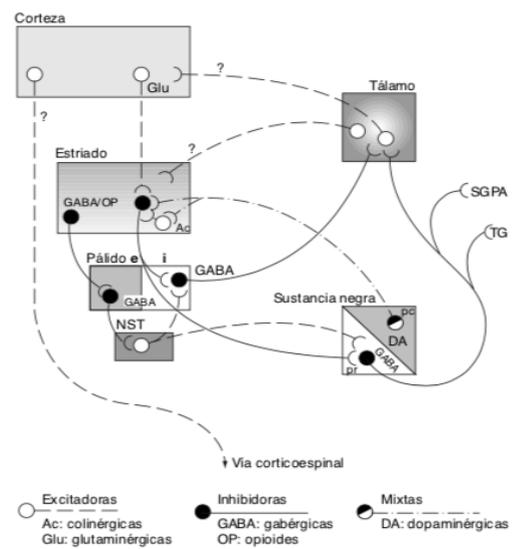


Fig. 30-1. Conexiones neuroquímicas de los ganglios de la base. e: globo pálido externo; i: globo pálido interno; NST: núcleo subtalámico; pc: pars compacta; pr: pars reticulata; SGPA: sustancia gris periacueductal; TG: tectum.

1.2 Manifestaciones clínicas de la EP

La alteración descrita de los GB provoca los síntomas principales de la enfermedad pues su función es la regulación de los movimientos voluntarios, el control postural y la precisión en el inicio y final de los movimientos. Los síntomas y signos principales de la EP, y en los que se basa el diagnóstico son:

- **Temblor de reposo:** disminuye o desaparece con la acción voluntaria, suele afectar a las manos (“contar monedas”) y a la cabeza (en negación), pero también a los miembros inferiores.
- **Rigidez:** es la manifestación clínica fundamental, consiste en la oposición a la movilidad pasiva que se define característicamente como “en rueda dentada”.

- **Bradicinesia:** es la lentitud de movimiento, con reducción de su velocidad y amplitud. Afecta a la voz, expresión facial, movimiento de las extremidades e incluso a la velocidad del pensamiento.
- **Alteración de la marcha e inestabilidad postural:** el cuerpo se inclina hacia delante, los pasos son cortos, con los pies muy pegados al suelo y con disminución del braceo, generalmente asimétrica.

Existen algunos **síntomas precoces** en los que generalmente no repara el paciente (y con frecuencia tampoco los médicos) como las alteraciones olfativas, alteraciones de la motilidad intestinal y los trastornos del sueño REM. La disminución del sentido del olfato es muy precoz, se debe a que en el bulbo olfatorio hay neuronas dopaminérgicas pudiendo detectarse años antes de los primeros síntomas de la enfermedad, pero se trata de un síntoma por el cual los pacientes no suelen consultar, y si lo hacen, no se suele pensar en este tipo de enfermedad

La degeneración neuronal en los estadios iniciales es asimétrica, pero conforme avanza la enfermedad se generaliza y pueden predominar los **síntomas no motores** que se deben a la afeción de vías distintas a la dopaminérgica, los cuales pueden no ser controlables por la medicación antiparkinsoniana e incluso pueden empeorar con el uso de ésta. Estos síntomas pueden ser alteraciones psiquiátricas, disfunción cognitiva, alteraciones en la motilidad intestinal e hipotensión postural entre otros. Las alteraciones psiquiátricas son bastante comunes, sobre todo ansiedad y depresión, su prevalencia es del 50% de los casos, por lo que algunos ansiolíticos y antidepresivos serán terapias coadyuvantes. La disfunción cognitiva es una de las peores consecuencias de la enfermedad, los pacientes pueden desarrollar brotes psicóticos e incluso demencia en estadios más avanzados de la enfermedad. El hándicap es que la medicación antipsicótica suele ser antagonista de receptores dopaminérgicos y puede desencadenar trastornos extrapiramidales con el consiguiente empeoramiento de los síntomas motores de la enfermedad. Por otra parte, el tratamiento de la EP puede desencadenar

síntomas psicóticos incluso en pacientes sin disfunción cognitiva, este efecto secundario es uno de los más graves y limitantes de la terapia dopaminérgica.

1.3 Diagnóstico de la EP

Continúa siendo fundamentalmente clínico (4), basado en una historia clínica compatible junto con los hallazgos descritos en la exploración física, siendo altamente específicos de esta enfermedad. A pesar de ello, en la actualidad el avance de los métodos diagnósticos, en especial los de imagen funcional, han conseguido mejorar la especificidad, particularmente a la hora de diferenciar la EPI de otros parkinsonismos de tipo degenerativo.

1.4 Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico ha evolucionado considerablemente a lo largo de los años(5), haciendo que la EP sea la END que tiene un mejor y más completo tratamiento sintomático. Inicialmente se planteó la estrategia de reducir la **hiperactividad colinérgica** central que se relacionaba sobre todo con el temblor. Se utilizaron los fármacos anticolinérgicos con los que se pretendía lograr una activación dopaminérgica como consecuencia de la inhibición de la posible hiperactividad colinérgica. Un ejemplo de estos fármacos es el biperideno, que no es muy utilizado actualmente debido a nuevas estrategias más eficaces y seguras.

El avance fundamental en el tratamiento de la EP se produjo con el uso de fármacos que buscaban un **incremento de la función dopaminérgica central**. Para lograrlo se pueden diferenciar dos tipos de fármacos en función del mecanismo sobre la sinapsis dopaminérgica:

1.4.1 Fármacos de acción presináptica.

Este mecanismo es el de la **levodopa (LD)**, el tratamiento más eficaz que existe para la EP. El fármaco llega al encéfalo a través del torrente sanguíneo y es captado, transformado en dopamina y almacenado por la neurona de la SN en la región presináptica. Con la llegada de un potencial de acción a esta neurona, se produce la liberación de vesículas presinápticas con su contenido en dopamina que actúa sobre los receptores dopaminérgicos postsinápticos. La LD se administra siempre asociada a un **inhibidor de la enzima dopa-descarboxilasa periférico** (carbidopa y benserazida) que no atraviesa la barrera hematoencefálica. Esta estrategia tiene como objetivo que no se transforme la LD en dopamina en la circulación sistémica ya que produciría efectos secundarios muy limitantes como náuseas, vómitos e hipotensión.

Existe la posibilidad de utilizar fármacos que aumentan la síntesis y liberación de dopamina como la **amantadina**, o que inhiben su metabolismo y degradación entre los que estarían los **inhibidores de la Catecol-O-Metil Transferasa (COMT)** (entacapona y opicapona) y los **inhibidores de la Monoamino Oxidasa B (MAO-B)** (selegilina, rasagilina y safinamida), la cual también degrada dopamina. Ambos fármacos tienen acción principalmente periférica y se suelen asociar a la combinación de LD e inhibidor de la DOPA-descarboxilasa (carbidopa o benserazida) para atenuar las fluctuaciones motoras que aparecen en el curso de la enfermedad.

Teniendo en cuenta que son fármacos presinápticos, es necesaria la existencia de neuronas dopaminérgicas para que el fármaco pueda actuar, pero con el proceso degenerativo éstas van desapareciendo, la acción del fármaco se hace dependiente de su concentración plasmática y se producen las complicaciones motoras de la enfermedad y las fluctuaciones clínicas que pueden ser muy graves e invalidantes (discinesias, bloqueos motores, corea).

Los pacientes precisan dosis cada vez más frecuentes y, en muchos casos, más bajas de LD para evitar las fluctuaciones y la calidad de vida se deteriora mucho. Por este motivo, en las últimas décadas, se han ideado formas de administración de LD que permitan una **estimulación dopaminérgica continua** como sería la bomba yeyunal de levodopa en forma de gel que es un tratamiento muy complejo y económicamente costoso, pero de una alta eficacia para pacientes avanzados con complicaciones motoras invalidantes.

1.4.2 Fármacos de acción postsináptica.

Se trata de sustancias que se fijan a los **agonistas de los receptores dopaminérgicos** de diferentes tipos según su afinidad por ellos. Existen cinco tipos de receptores (D1, D2, D3, D4 y D5) de distribución fundamentalmente postsináptica pero también hay algunos presinápticos. Los agonistas dopaminérgicos (AD) más utilizados en la actualidad son ropinirol, rotigotina y pramipexol. Estos fármacos tienen una eficacia inferior a la LD en el control de los síntomas motores, pero la posibilidad de dar lugar a efectos secundarios motores (discinesias, fluctuaciones motoras, etc.) es inferior. Por otra parte, tienen efectos secundarios derivados de la estimulación dopaminérgica, algunos de ellos graves como los síntomas psicóticos, los trastornos del control de impulsos (hipersexualidad, juego patológico, punding, "hobbismo") o ataques de sueño.

1.4.3. Tratamientos avanzados

Se basan en la estimulación continua, se utiliza tanto la infusión intestinal continua de LD (Duodopa®) mediante una sonda yeyunal permanente, como la bomba subcutánea de apomorfina (agonista dopaminérgico de acción rápida y vida media corta). Además del tratamiento farmacológico, existe la posibilidad de implantar un **estimulador cerebral** que, mediante la inhibición de circuitos

inhibidores (p.e del núcleo subtalámico) puede mejorar considerablemente la sintomatología de los pacientes.

En los últimos años, la terapia farmacológica para estos pacientes se ha incrementado notablemente, tanto en número de fármacos disponibles como en su eficacia. Esto supone un grado de complejidad creciente para pacientes que, en general, tienen una edad avanzada con numerosas comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia cardíaca, problemas de los órganos de los sentidos y osteoarticulares, entre otros) y que, como ya se ha mencionado, por la propia evolución de la enfermedad, pueden padecer alteraciones cognitivas. Por otra parte, esta misma complejidad es un factor que puede influir a la hora de la prescripción de otros fármacos por parte de médicos no especialistas en neurología o incluso en los propios neurólogos, que pueden prescribir fármacos contraindicados, bien para la enfermedad en sí misma como por la interacción con los fármacos antiparkinsonianos (FAP).

1.4.4 La prescripción de fármacos antiparkinsonianos.

El análisis de las prescripciones de fármacos en enfermedades bien definidas clínicamente en países en los que el Sistema Nacional de Salud tiene una cobertura completa o casi completa de la población, y en los que esta prescripción es electrónica, supone una fuente de información muy importante. A través de estos datos se pueden hacer cálculos aproximados de prevalencia (6), por ejemplo en la EP. Un estudio reciente realizado en Hungría, y basado en prescripción farmacológica, estima una prevalencia cercana a 400 casos por cada 100.000 habitantes (7), que es bastante similar a la ya conocida y calculada por otros métodos. Analizar las prescripciones también tiene otras utilidades como buscar asociaciones de patologías, determinar riesgo de interacciones y conocer el estado de salud de una población.

2. Hipótesis y Objetivos

2.1 Hipótesis

Los pacientes con EP están polimedicados, tanto por la propia enfermedad como por las patologías concomitantes y, posiblemente, consumen fármacos que interaccionan con su tratamiento antiparkinsoniano o incluso están directamente contraindicados.

2.2 Objetivos Principales

- Identificar los FAP más utilizados por los pacientes y la complejidad del tratamiento (número de medicamentos y número de tomas diarias).
- Conocer la frecuencia con la que los pacientes con EP utilizan tratamientos contraindicados o potencialmente agravantes de su patología.
- Determinar la complejidad del tratamiento que reciben los pacientes con EP por cualquier motivo.

2.3 Objetivos Secundarios

- Conocer las dosis habituales de los diferentes tratamientos antiparkinsonianos.
- Definir la frecuencia de comorbilidades de los pacientes.
- Determinar el número de fármacos que toman estos pacientes para otras patologías.

2. Material y métodos

3.1. Diseño y tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, en el que se recogen los datos de las historias clínicas de los pacientes y se revisan las prescripciones farmacéuticas vigentes en la fecha de la recogida de datos.

3.2. Selección de pacientes

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico codificado de EP (G20 CIE10) en el sistema de historia clínica electrónica.
- Pertenecientes al departamento de salud del Hospital General de Alicante.

Criterios de exclusión

- Diagnóstico de parkinsonismo de otro origen confirmado en el seguimiento.
- Seguimiento inferior a un año.

Mediante una **consulta de morbilidad en el sistema de historia clínica electrónica** (SIA-abucasis), se identificaron todos los casos del departamento de salud Alicante-Hospital General en los que constaba el diagnóstico “enfermedad de Parkinson” (código G20 del CIE10). Se obtuvo un número total de 231 pacientes con el código indicado. Se calculó el **tamaño de la muestra** para un nivel de confianza del 80% con un error del 5% y una desviación del 50%. Se concluyó que el número de casos debería ser de 97, por lo que se decidió recoger los datos de 100 casos. La **selección de los pacientes** se

realizó de forma aleatoria (tabla de aleatorización) del listado por orden alfabético de los pacientes, en el caso de que el paciente seleccionado tuviera un criterio de exclusión, se sustituyó por el inmediatamente posterior de la lista alfabética

3.3. Recogida de datos, variables y análisis estadístico

La **recogida de datos** se realizó mediante la revisión manual de la historia clínica electrónica y de las variables a estudio usando un formulario de recogida de datos anonimizado (Anexo 1). Se recogen variables demográficas, de comorbilidad (en particular aquellas patologías recogidas en el Índice de Charlson (16)) y de fármacos utilizados para el tratamiento de la EP y de otras patologías, en especial aquellos grupos farmacológicos de mayor interés por la posibilidad de interacciones o probabilidad de reacciones adversas.

Para el **análisis estadístico** se utilizó el paquete estadístico SPSS/PC versión 12 para Mac. Las pruebas estadísticas realizadas incluyeron la descripción de las variables cuantitativas mediante el cálculo de la media o mediana (dependiendo de que se tratara de variables con distribución normal o no) y la desviación típica, y de las variables cualitativas mediante la medición de frecuencias. Asimismo, para la comparación de las variables se emplearon los test correspondientes en función del tipo de variable, utilizando las pruebas de la t de Student para igualdad de medias mediante análisis univariante (nivel de significación $p < 0,05$) para variables cuantitativas paramétricas con cualitativas de dos categorías (asumiendo varianzas iguales mediante la prueba de Levene), o la U de Mann Whitney en el caso de que la variable cuantitativa no siga una distribución paramétrica. Las pruebas de contingencia de la chi-cuadrado junto con la prueba exacta de Fisher (nivel de significación $p < 0,05$) se usaron para comparar entre sí variables cualitativas de dos categorías. Además, previamente, se comprobó si las variables cuantitativas se ajustan a la

distribución normal mediante la prueba no paramétrica Z de Kolmogorov-Smirnov para una muestra para así poder aplicar el test apropiado.

3.4. Limitaciones del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo y de esto se pueden derivar diferentes problemas:

- **Errores de codificación:** un paciente podría estar diagnosticado en primera instancia de EPI pero no confirmarse a posteriori, sin embargo, podría no haberse eliminado el código del diagnóstico inicial. Para mitigar este error se ha comprobado si en los diagnósticos codificados había algún otro que supusiera una rectificación (parkinsonismo vascular, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, parkinsonismo farmacológico, etc.) y, en ese caso, se ha descartado ese paciente y se ha seleccionado al siguiente de la lista alfabética.
- **Información incompleta:** las variables de comorbilidad podrían no estar recogidas.
- **Consumo de fármacos no prescritos:** en un sistema de cobertura pública como el nuestro es poco probable, pero no imposible. En la práctica esto sucede cuándo los pacientes toman fármacos prescritos a otros familiares con los que conviven.

A pesar de estas limitaciones, los estudios retrospectivos son interesantes por constituir el primer paso para elaborar hipótesis de trabajo y asociaciones y, con ello, diseñar futuros estudios para analizar hipótesis causales.

3.5. Aspectos éticos y legales

Se enmarcan en lo recogido en el Reglamento (UE) 2016/679, del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos, que se aplica directamente a todos los Estados miembros de la Unión Europea y deroga sus legislaciones en todo lo que sea contrario a su regulación. El proyecto se sometió a evaluación por el CEIm de ISABIAL (Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante) y se han tenido en cuenta las medidas de anonimización oportunas.

Se solicitó la exención del Consentimiento Informado y de la hoja informativa teniendo en cuenta que:

- Sólo se utilizan datos de pacientes de registros clínicos.
- No se realiza ningún tipo de intervención.
- El diseño del estudio no implica riesgos para los participantes.
- Que es un estudio retrospectivo, mediante revisión de historias y sin interacción con los pacientes.
- Que en el tratamiento de los datos de los pacientes que se generen en el desarrollo del estudio, se cumple la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y su normativa de desarrollo.

4. Revisión de la literatura

La complejidad del tratamiento de la EP ha sido reconocida desde hace décadas. En una revisión reciente de Kiehlitz (8), se hace especial énfasis en la elevada frecuencia de patologías crónicas en este grupo de pacientes, así como en la importancia de tener en cuenta todos los fármacos que un mismo paciente

puede utilizar y las interacciones entre los mismos para garantizar la seguridad del paciente.

Los estudios realizados basados en las prescripciones han proliferado al mismo tiempo que el desarrollo de unos registros adecuados de las mismas. Los estudios realizados antes del establecimiento de la prescripción electrónica, o bien los realizados en áreas geográficas donde este tipo de prescripción no está suficientemente implantado, tienen dificultades metodológicas superiores a aquellos donde sí que se realiza ese tipo de prescripción. Un ejemplo del primer grupo es el estudio de 2017 realizado por Tripathi (9) en Mubai, India, en el que el método para recoger el tratamiento farmacológico de los pacientes es una encuesta, si bien al llevarse a cabo en un hospital terciario, la calidad de los datos se supone superior, ya que los pacientes estaban siendo tratados por especialistas. En este estudio la media de FAP recibido por los 100 pacientes que integraban la muestra era de 1,52, aunque, como en todos los estudios, los resultados se deben interpretar teniendo en cuenta el entorno socioeconómico y el sistema de salud vigente en el área, que probablemente es muy diferente al de los países occidentales. La prescripción electrónica permite analizar grandes poblaciones, como ejemplo se puede citar el trabajo de Machado-Alba y cols. (10), realizado en Colombia sobre una muestra de más de 3,5 millones de habitantes. En éste se identifican las prescripciones de FAP y se analizan las principales combinaciones, los de uso más frecuente y qué grupos son los de mayor riesgo de politerapia.

Otro aspecto importante que ha sido revisado por diferentes autores es el uso de fármacos antipsicóticos (FAPS) en pacientes afectos de EP o de otros parkinsonismos. Se trata de un tema relevante ya que son fármacos que, en su mayor parte, pueden agravar los síntomas típicos parkinsonianos, pero que también pueden ser necesarios para tratar la propia enfermedad en casos más evolucionados (sobre todo cuando se asocia a demencia) o cuando se presentan

comorbilidades. Un trabajo importante publicado en 2018 por autores canadienses (11) analizó una cohorte retrospectiva de pacientes con parkinsonismo con diferentes orígenes. Concluyó que un 15% tomaba tratamiento antipsicótico, con frecuencia con fármacos típicos, que son los que mayor incidencia de efectos secundarios motores presentan. También se analizaba en este trabajo qué factores se asociaban estadísticamente al hecho de recibir este tratamiento, concluyendo que la institucionalización, la edad avanzada, el sexo masculino, el mayor índice de comorbilidades y la presencia de demencia eran los más importantes.

El completo cumplimiento terapéutico depende de muchos factores, tanto de la propia enfermedad, de las características sociodemográficas de los pacientes a los que afecta, de cómo se organizan los sistemas de salud y del propio tratamiento que se administra. Todos estos factores han sido revisados en la literatura. En un artículo de Malek del año 2015 (12) se procede a la revisión de 9 estudios científicos en los que se analiza la prevalencia y el mal cumplimiento terapéutico de los pacientes con EP. La falta de una buena adherencia repercute en un aumento de costes indirectos y directos que ya de por sí son elevados en la EP (13). En esta revisión se concluye que el mal cumplimiento se da entre el 10 y el 67% de los pacientes, esta amplia variabilidad responde a criterios de definición de qué se considera un “mal cumplimiento terapéutico” así como a otros de los factores mencionados previamente, entre ellos la complejidad del tratamiento.

La administración de fármacos para los pacientes con EP es complicada ya que muchos de estos presentan problemas de disfagia. Este aspecto se analiza de una forma amplia en el artículo publicado por Oad en el año 2019 (14). Este autor incide en la importancia de el número elevado de tomas diarias junto con los problemas de deglución como fuente de un mal cumplimiento terapéutico, ya que la dificultad para tragar comprimidos o su procesamiento incorrecto para

facilitar ser tragados (pulverización, disolución) puede llevar a una omisión de tomas o bien a que el cambio en las propiedades fisicoquímicas del preparado modifique la biodisponibilidad del fármaco. Utiliza una metodología sencilla pero eficaz que se basa en encuestas autoadministradas online, tanto para pacientes como cuidadores, diseñadas por un equipo multidisciplinar (pacientes, cuidadores, logopedas, farmacéuticos). Éstas incluyen uno de los test más utilizados para valorar la deglución como es el EAT-10 (15), así como preguntas sobre el tratamiento y las estrategias de deglución concluyendo que más del 50% de los pacientes tenían dificultades con la deglución y, por tanto, un elevado riesgo de mal cumplimiento terapéutico.

5. Resultados

De la muestra inicial de 100 pacientes seleccionados, se descartaron 35 por tener alguno de los criterios de exclusión. En todos los casos fue la no confirmación diagnóstica al completar el estudio o por la evolución de la enfermedad. Los diagnósticos finales de esos pacientes fueron fundamentalmente parkinsonismos degenerativos diferentes a la EPI como la parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, enfermedad por cuerpos de Lewy difusos y, también, algún caso de parkinsonismo vascular. Fueros sustituidos, según lo indicado en la metodología del estudio, por el paciente inmediatamente inferior en el listado alfabético de la consulta de morbilidad que cumpliera los criterios de inclusión y que no tuviera ninguno de exclusión.

5.1 Variables sociodemográficas:

5.1.1 Sexo

La **distribución por sexos** mostró un predominio de varones (55%) frente a las mujeres (45%).

5.1.2 Edad

La **media de edad** de nuestros pacientes fue de 68,38 años, aunque, teniendo en cuenta que la distribución de esta variable no era paramétrica, consideramos como medida de tendencia central la mediana, que resultó ser de 71 años (rango 43-88).

La distribución de los pacientes en grupos de edad mostró que la mayoría de los pacientes estaban entre los 60 y 80 años, como se puede ver en la figura 1.

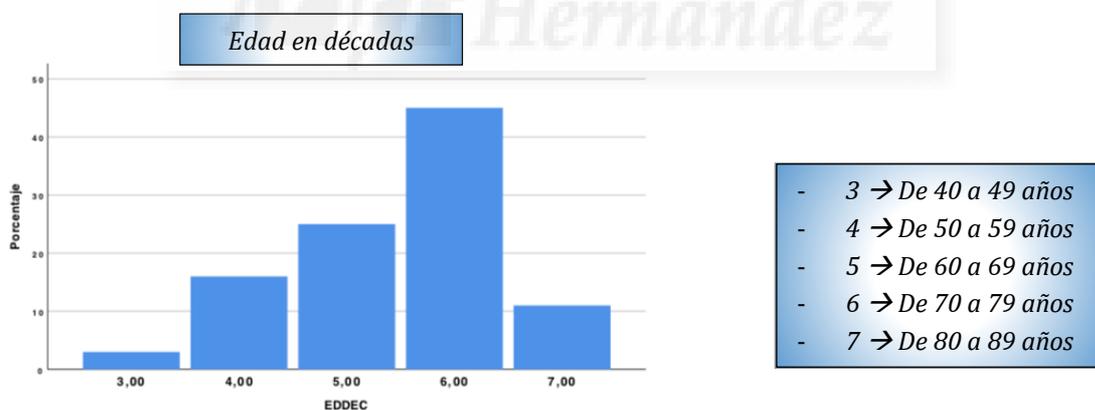


Figura 1

5.1.3 Comorbilidades

Se ha analizado la presencia de distintas patologías que son frecuentes en el grupo de edad estudiado y que suponen un aumento de la complejidad en la

evolución y manejo de los pacientes, así como relevancia en el pronóstico vital de los mismos. Las **comorbilidades más frecuentes** son la HTA (40%), la demencia (16%) y la diabetes mellitus (15%). La totalidad de los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1.

Patología	Frecuencia (%)	Patología	Frecuencia (%)
Demencia	16	EPOC	4
HTA	40	Enfermedad tejido conectivo	1
Infarto de miocardio	2	Úlcera peptídica	3
Disnea	1	Hemiplejia	3
Arteriopatía periférica	3	Diabetes mellitus	15
Ictus	4	Insuficiencia renal crónica	3
Enfermedad oncológica activa	1	Linfoma	1

Tabla 1

La mayoría de los pacientes tenían una o más comorbilidades (57%), el número de comorbilidades se representa en la figura 2

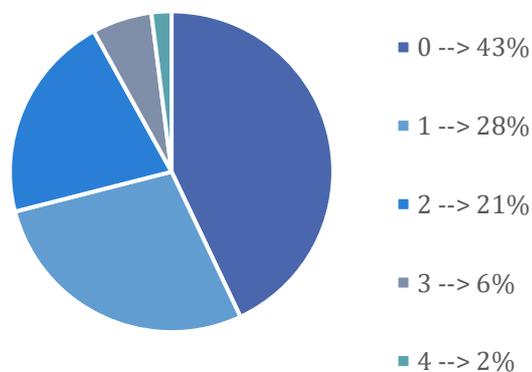


Figura 2

5.2 Enfermedad de Parkinson

5.2.1 Duración

Se ha contabilizado desde la aparición de síntomas, situación descrita en la historia clínica, aunque en algunas ocasiones aún no habían sido diagnosticados definitivamente. La duración de un proceso es importante, sobre todo en las END, ya que en éstas varía el tratamiento en función del grado de desarrollo de la enfermedad.

La duración de la enfermedad variaba entre 1 y 25 años, siendo la mediana de 7 años y estando el 25% de los pacientes seguidos durante más de 10 años.

Se compararon la duración entre los grupos que tomaban hasta tres FAP y los que tomaban cuatro o más mediante la prueba U de Mann-Whitney al tratarse de una variable cuantitativa no paramétrica. Sin embargo, no fue estadísticamente significativo, aunque con una tendencia a la mayor duración de la enfermedad en aquellos pacientes que tomaban más fármacos ($p=0,09$).

5.5.2 Tratamiento de la enfermedad de Parkinson

La gran mayoría de los pacientes (91%) recibía tratamiento con LD. El rango de **dosis** de nuestros pacientes oscilaba entre 200 mg/día y 2400 mg/día. Un 36% de los pacientes tomaba una dosis superior a los 600 mg/día, que es la considerada como “dosis normal”, y un 6% del total superaba los 1200 mg/día, lo que implica una elevada dosis de LD y la toma de un elevado número de comprimidos o tabletas, ya que éstas deben ser repartidas a lo largo del día para asegurar su efectividad.

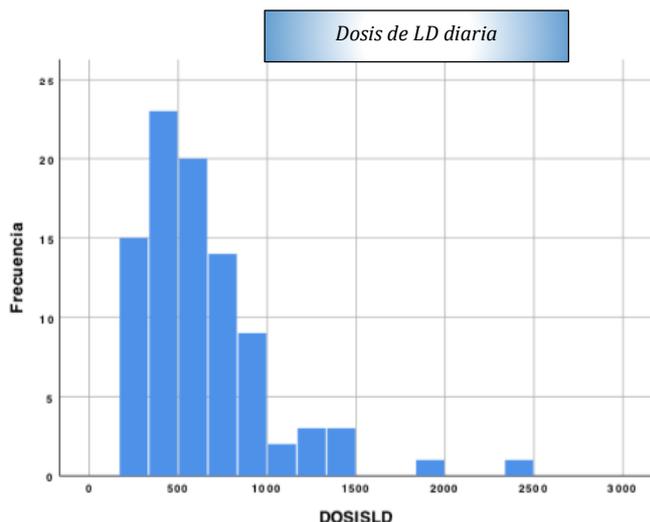


Figura 3

En la figura 3 se agrupan los pacientes en función de la dosis de LD diaria. Como se puede apreciar, los datos no siguen una distribución normal, por lo que como medida de tendencia central utilizaremos la mediana (600 mg/día).

También analizamos las **unidades diarias de LD**. Mediante este análisis pudimos ver que hay muchos pacientes que realizan un elevado número de tomas diarias de LD. El mínimo fue 2 y el máximo 12. En la siguiente figura se representan las unidades diarias de LD que tomaban nuestros pacientes. Como se ha citado, había 9 que no tenían LD pautada en su tratamiento, el número de pacientes y de tomas están representados en la figura 4.

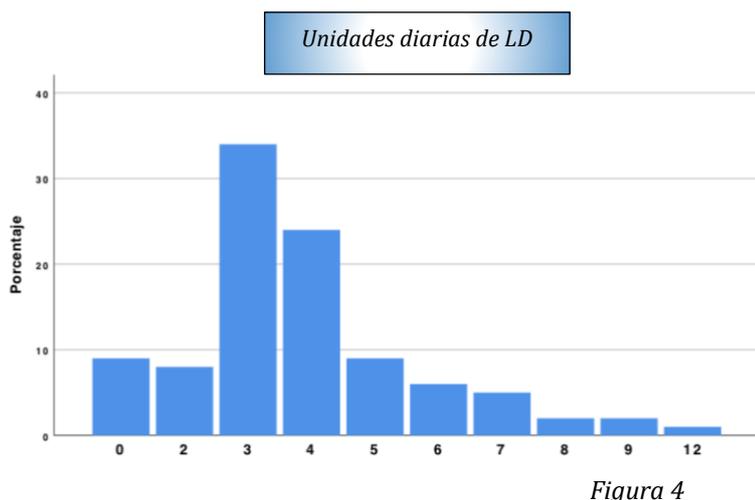


Figura 4

Media	4,13
Mediana	4
Toma Mínima	2
Toma Máxima	12
Percentil 25	3
Percentil 50	4
Percentil 75	5

Tabla 2

El tratamiento con LD se administra en combinación con **inhibidores de la dopa-descarboxilasa**, como son la carbidopa y la benserazida. En nuestro estudio, el tratamiento incluía carbidopa en el 71% de los pacientes y en un 30% benserazida. También se dio el caso de pacientes que presentaban ambos inhibidores, tomando uno en comprimidos de liberación normal y el otro en comprimidos de liberación prolongada. Ya que estos dos fármacos se suministran de forma conjunta a la LD en una misma forma farmacéutica no se ha contabilizado el número de tomas diarias. En la tabla 3 podemos ver los datos estadísticos:

Fármaco	Dosis Media	Mediana	Dosis Mínima	Dosis Máxima	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
Carbidopa	127,08	112,50	25	600	75	112,50	150
Benserazida	135,83	150	25	400	68,75	150	175

Tabla 3

Los **Agonistas Dopaminérgicos (AD)** estaban prescritos en el 45% de los pacientes. Este grupo tenía una edad media inferior a la de los pacientes que no los tomaban (U de Mann-Whitney, $p=0,00$). El más utilizado es el pramipexol, que se utiliza en el 27% de los pacientes, mientras que la rotigotina y ropinirol tenían un uso menos frecuente (tabla 4).

	Porcentaje de uso (%)	Dosis media (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	Dosis mínima (mg/día)
Pramipexol	27	1,14	2,61	0,14
Rotigotina	14	7,29	12	2
Ropinirol	4	9,75	15	4

Tabla 4

Los **inhibidores de la MAO-B** eran utilizados por un 59% de los pacientes. El más utilizado fue la safinamida (30% de los pacientes), que se tomaba en comprimidos de 50 mg/día, una o dos veces al día en función de lo pautado por el especialista. El 73,3% de los pacientes (22 pacientes) tomaban 100 mg/día repartidos en dos dosis y el 23,7% restante 50 mg/día. Aproximadamente una quinta parte de los pacientes incluía rasagilina en su tratamiento (22%). Su pauta era de 1mg/día en una toma. Por último, el 7% de los pacientes utilizaba selegilina, la cual también tiene una administración sencilla en nuestros pacientes, con una única toma diaria de 5mg.

También analizamos la **amantadina**, que estaba presente en el 7% de los tratamientos. Nuestros pacientes tomaban 100 mg/día o 200 mg/día, realizando respectivamente 1 o 2 tomas de un comprimido de 100 mg. Más de la mitad (57,1%) tomaban 200 mg/día.

Los **inhibidores de la COMT** utilizados en esta serie fueron la opicapona y entacapona. El 11% de los pacientes utilizaba opicapona. Este fármaco presentaba una administración sencilla de 50mg/día en una toma diaria. La entacapona estaba presente en el 7% de los tratamientos, el rango de dosis estaba comprendido entre 200 mg/día y 1000 mg/día. De estos pacientes el 71,4% tomaba una dosis superior a los 600 mg/día, que es una dosis habitual de entacapona. La forma de administración consiste en cápsulas o tabletas que contienen 200mg de principio activo, en la mayoría de los casos la dosis esta incluida en un comprimido o tableta que también contiene LD y carbidopa de manera que no aumenta el número de tomas diarias.

Por último, el FAP analizado menos utilizado es el **biperideno**, solo el 1% de los pacientes lo presentaba en su tratamiento.

Un 5% de los pacientes recibían un **tratamiento avanzado para la EP**. Tres de ellos eran portadores de un electrodo de estimulación cerebral profunda. Otro de los pacientes se trataba mediante una bomba de infusión yeyunal de LD, y el último de ellos se trataba con apomorfina administrada con bomba subcutánea.

Tras analizar qué FAP toma la población del estudio y la frecuencia de su uso, hemos registrado el **número total de FAP diarios** que toman nuestros pacientes y el **número diario de unidades** (comprimidos, tabletas, cápsulas o parches) de estos, como indicadores de la complejidad del tratamiento. En el número de FAP diarios se han contabilizado principios activos, por lo que un medicamento que contenga dos principios activos se contabiliza como dos fármacos. En cambio, en el número de tomas hace referencia a medicamentos que el paciente tiene que tomar diariamente, independientemente del número de principios activos que contenga.

En cuanto al número total de FAP diarios obtuvimos los siguientes resultados (tabla 5):

Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
2,5	2	1	8	2	2	3

Tabla 5

El 83% de los pacientes toma entre 1 y 3 fármacos diarios, un 11% tomaba 4 fármacos diarios, un 3% tomaba 5 fármacos diarios y el 3% restante entre 6 y 8. Estos porcentajes quedan reflejados en la figura 5

Nº total de FAP

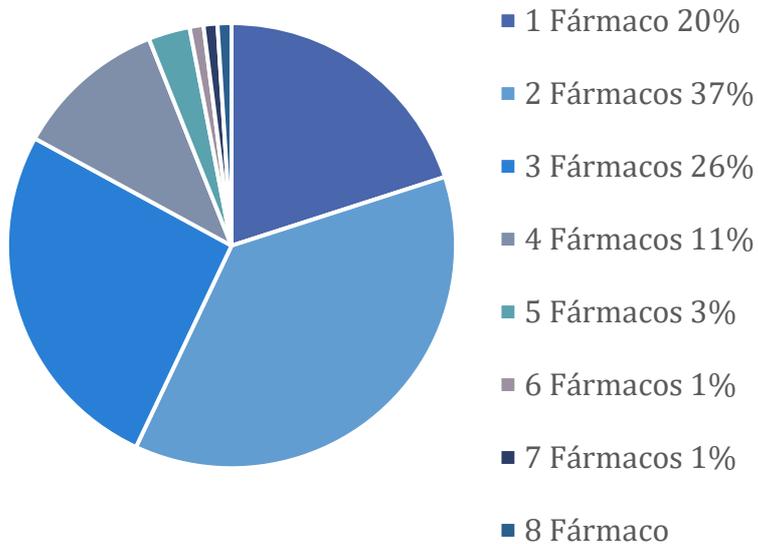


Figura 5

Respecto a las unidades diarias de dichos FAP nuestro análisis mostró lo siguiente (figura 6):

Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
5,27	5	1	16	4	5	6

Tabla 6

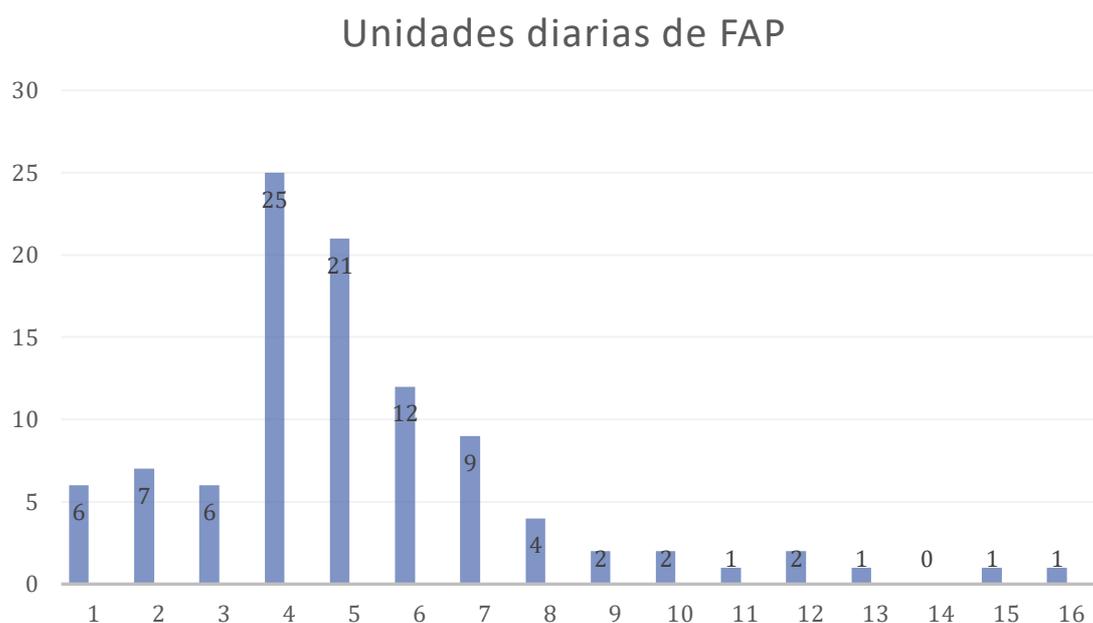


Figura 6

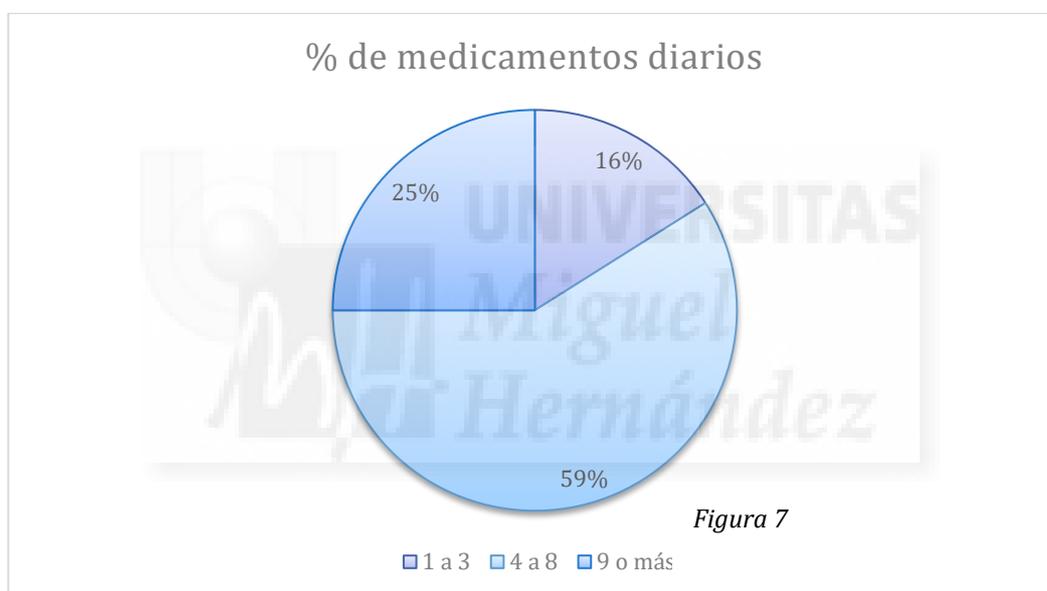
5.3 Tratamiento completo del paciente

Una vez analizadas las comorbilidades y el tratamiento antiparkinsoniano, se procedió a contabilizar el **número total de medicamentos** que toman diariamente nuestros pacientes. También se ha recogido la información sobre cuáles son los fármacos que toman nuestros pacientes, centrándonos en grupos farmacológicos interesantes en pacientes con EP como pueden ser anticoagulantes, ansiolíticos, antidepresivos y antipsicóticos, y en el caso de que utilicen alguno de estos grupos, cuál utilizan. Esto es muy importante ya que como ocurre con los antidepresivos y los antipsicóticos, que pueden influir negativamente en los síntomas motores de la enfermedad, la elección de qué fármaco va a tomar es un punto crítico.

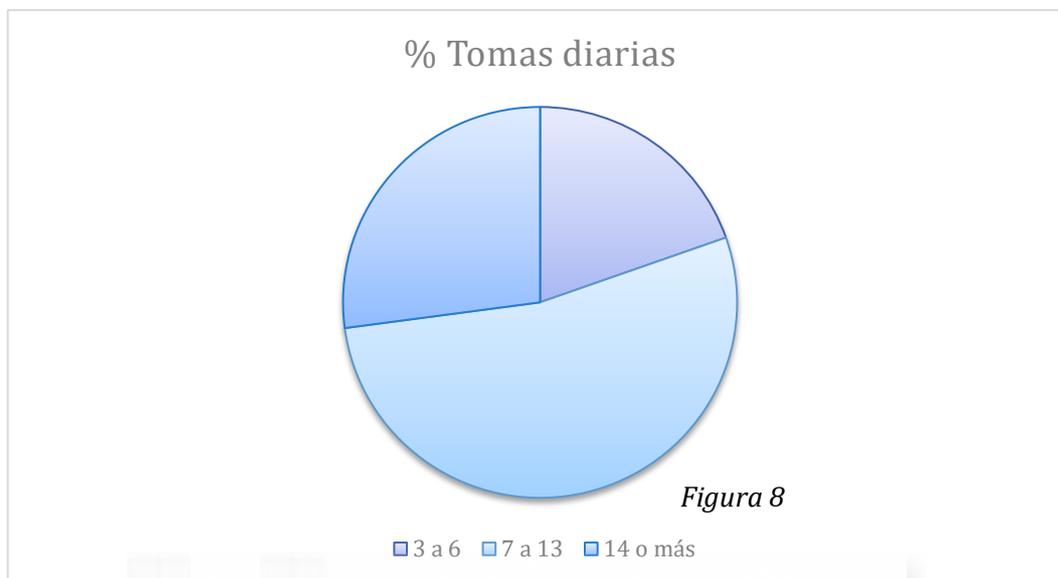
Se ha contabilizado el **número de medicamentos distintos** que toman diariamente nuestros pacientes, así como el número de tomas diarias que realizan. Hay que aclarar que, en este caso, cuando hemos analizado el número de tomas, no estamos contando las unidades de medicamentos que toman,

como se ha hecho con los FAP, sino las veces al día que tienen que realizar la toma de cada uno de los medicamentos. Por ejemplo, si un paciente tiene pautado tomar tres comprimidos de un mismo medicamento cada ocho horas, las tomas diarias serán tres, aunque tome nueve comprimidos diarios.

El número total de medicamentos diarios estaba comprendido entre 1 y 16. La mediana fue de 6,5. Un 25% de los pacientes tomaba diariamente 9 o más medicamentos (figura 7).



Respecto al **número de tomas diarias**, la mediana era de 10, con un rango entre 3 y 27. Un 22% de los pacientes realizaba 15 o más tomas diarias de medicamentos (figura 8).



Los **antidepresivos** prescritos (tabla 7) pertenecían a los grupos farmacológicos de los ISRS (sertralina, citalopram) e inhibidores duales. Un 37% de los pacientes tomaba **ansiolíticos** (tabla 8), los más utilizados fueron clonazepam (12%) y lorazepam (8%). En cuanto al uso de **neurolépticos**, ningún paciente tenía prescrito un neuroléptico clásico (clorpromacina, haloperidol, tioridazina) ni tampoco neurolépticos débiles usados para otras patologías como sulpirida o metoclopramida, ni tampoco neurolépticos atípicos parkinsonizantes (olanzapina, aripiprazol, risperidona o ziprasidona). El más utilizado fue el neuroléptico atípico quetiapina.

Antidepresivos 24% de los pacientes	
Trazodona	6%
Amitriptilina	4%
Otros	14%

Tabla 7

Antipsicóticos 16% de los pacientes	
Quetiapina	15%
Clozapina	1%

Tabla 8

Otro grupo farmacéutico importante es el de los anticoagulantes, ya que el acenocumarol (Sintrom ®), uno de los más característicos, posee una gran cantidad de interacciones con distintos grupos farmacológicos. Como podemos ver en la tabla 9, sólo uno se nuestros pacientes utilizaba Sintrom ®.

Anticoagulantes 7% de los pacientes	
Sintrom	1%
ACODs	5%
Heparina	1%

Tabla 9

6. Discusión

El análisis de los resultados de un estudio debe realizarse teniendo en cuenta el tipo de estudio y las limitaciones que conlleva. La recogida de variables a partir de los datos registrados en la historia clínica, como se indicó en las limitaciones, tiende a infravalorar algunos aspectos como los antecedentes o problemas no diagnosticados.

6.1 Variables sociodemográficas

6.1.1 Edad y sexo

Tal y como se recoge en la mayoría de los estudios, los pacientes en seguimiento por EP en el departamento de salud Alicante-Hospital General son ancianos, con una mediana 71 años. Aunque no se trata de un estudio centrado en los aspectos clínicos de la enfermedad sino en el tratamiento, se puede comprobar que un porcentaje importante (11%) supera los 80 años, lo que refleja la demografía de la población general de nuestro medio, pero también el alcance de la atención sanitaria sin limitaciones de edad.

La proporción entre sexos es ligeramente superior en hombres, lo que podría sugerir una mayor prevalencia de la enfermedad para ellos, sobre todo si tenemos en cuenta que, en la población general, las mujeres predominan en los grupos de mayor edad. Pero tal y como se indica en diferentes puntos de este trabajo, ni los objetivos ni la metodología están previstos o pensados para este tipo de cálculo, por lo que la conclusión no puede ser definitiva.

6.2.2 Comorbilidades

Se han seleccionado las comorbilidades que se pueden considerar de mayor impacto en cuanto a la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Para ello, se han elegido las que conforman el índice de Charlson (16), aunque no se ha realizado el cálculo del mismo, ya que requeriría de información adicional y tampoco es el objetivo de este estudio. La recogida de comorbilidades se ha realizado a partir de los diagnósticos codificados en la historia clínica electrónica, por tanto, las comorbilidades no codificadas no se han recogido. Algunos de ellos, como la presencia de disnea o hemiplejía estarán infravalorados, pues sería necesario preguntar de forma activa por estos antecedentes. Por tanto, la comorbilidad real será probablemente superior. Cabe destacar que un tercio de

los pacientes tiene dos o más comorbilidades, dato congruente con la edad de los pacientes. Por este mismo motivo los factores de riesgo vascular, HTA y DM, son los más frecuentes.

Respecto a la demencia, la frecuencia es de un 16%, dato bastante similar a la población general (2), pero es sabido que los pacientes con EP asocian deterioro cognitivo y demencia en una proporción superior. Esto se puede explicar porque en pacientes en los que ya existe el diagnóstico codificado EP puede no añadirse un diagnóstico nuevo de demencia, al considerarse ésta como parte de la misma enfermedad. En un diseño prospectivo, este problema podría resolverse con facilidad.

6.2 Enfermedad de Parkinson

El hecho de que un 35% de los pacientes seleccionados inicialmente por estar codificados como EP hayan sido descartados, no tiene un impacto negativo en el estudio dado que han sido sustituidos por pacientes con diagnóstico confirmado por la evolución y las pruebas complementarias realizadas. También la exclusión de pacientes con parkinsonismo de otras causas tiene impacto en el uso de determinados fármacos, como se comentará posteriormente.

Es de destacar que todos los pacientes estaban en **seguimiento por un neurólogo**, este es un dato importante y que tiene repercusión en el resto de los resultados, pues el uso de fármacos contraindicados y el mejor ajuste terapéutico se correlaciona con el conocimiento de la enfermedad. Esto se puede comprobar comparando con otras series publicadas como la de Marras en el año 2018 (11) en la que se incluyen pacientes con EP y otros parkinsonismos, y en la que se registra que el 20% de los antipsicóticos prescritos eran típicos, por tanto con posibilidad de inducir parkinsonismo. El perfil clínico de los pacientes tratados con antipsicóticos típicos, a diferencia de los tratados con neurolépticos atípicos, era el de pacientes con menor frecuencia de demencia, con más comorbilidades y más tratamientos concomitantes y atendidos por médicos no neurólogos. Por

tanto, el hecho de ser atendido por un especialista en la patología influye considerablemente a la hora de evitar el uso de fármacos contraindicados. En lugares en los que el acceso a un especialista no fuera posible, el papel del farmacéutico sería crucial a la hora de la dispensación en la que habría que alertar al paciente, y también a su médico responsable, de la posibilidad de esta circunstancia y de los problemas que se podrían asociar.

La **duración** de un proceso es importante, sobre todo en las END, ya que en estas el tratamiento varía en función del grado de desarrollo de la enfermedad. Los enfermos se encontraban en una fase de su enfermedad no excesivamente tardía, con una mediana de 7 años. Las principales complicaciones de la EP suelen suceder a partir de los 8-10 años, por lo que cabe esperar que los tratamientos más complejos sean los de los pacientes más evolucionados. Sin embargo, no se logró establecer esta diferencia en términos estadísticos, aunque sí una tendencia a la misma.

Se analizó la asociación entre la duración de la enfermedad y diferentes variables de estudio, encontrando una relación estadísticamente significativa con la presencia de demencia, es decir, la demencia era más frecuente en los pacientes en los que la enfermedad era más prolongada, lo que apoya que se trate de un efecto tardío de la enfermedad. Sin embargo, no se encontró correlación con el uso de antipsicóticos, antidepresivos ni ansiolíticos. Es sabido que los trastornos afectivos se pueden presentar en cualquier fase de la enfermedad, incluso pueden precederla, de ahí la ausencia de esta asociación.

6.3 Tratamiento de la enfermedad de Parkinson

La gran mayoría de los pacientes (91%) recibían **tratamiento con LD**, siendo éste el tratamiento más eficaz y, por tanto, el de mayor uso tanto en formas complicadas como no complicadas de la EP. La dosis media se ajusta a las que se utilizan habitualmente(5). Como este fármaco puede inducir complicaciones

motoras, en la práctica habitual se intenta que las dosis no sean muy elevadas, pero un porcentaje del 25% recibía dosis de LD superiores a 800mg/día, lo que suele suponer un mínimo de 4 comprimidos diarios de las preparaciones habituales de LD. Los pacientes que tenían dosis muy elevadas, por encima de 1000 mg/día, eran los que tenían una enfermedad más complicada o recibían tratamiento mediante infusión continua de LD yeyunal (1 paciente).

La LD se administra de forma conjunta (en una misma forma farmacéutica) con un **inhibidor periférico de la enzima dopa-descarboxilasa** (como se ha explicado previamente). En este caso, esos inhibidores han sido la carbidopa y la benserazida. La asociación de LD con carbidopa es el tratamiento de elección, y así se refleja también en este estudio, ya que el 71% de los pacientes utilizaba esta estrategia farmacoterapéutica. Posiblemente esto sea debido a que existen más preparaciones comerciales con carbidopa y se puede tener una mayor disponibilidad de diferentes combinaciones de dosis para que estas se ajusten mejor a las necesidades de los pacientes. La combinación de LD con benserazida se dio en un 30% de los casos, este inhibidor solo existe con una única dosis en combinación con la LD. También existían casos en los que se optaba por utilizar las dos combinaciones, en concreto dándose una como tratamiento de base LD con benserazida de liberación estándar y una dosis nocturna de carbidopa con LD en comprimidos de liberación retardada. Las dosis de carbidopa y de benserazida se dan en función de la LD que tome el paciente, por eso encontramos alguno de ellos con dosis elevadas como por ejemplo 600 mg/día y 400mg/día, respectivamente.

Los **AD** son la alternativa al tratamiento con LD en fases iniciales, aunque generalmente se utilizan de forma combinada en fases más avanzadas para evitar las dosis altas de LD. Debido a que algunos efectos secundarios son potencialmente graves, sobre todo en personas de edad más avanzada (síntomas psicóticos), se suelen utilizar en pacientes de menor edad. En nuestra serie de pacientes se cumple esta premisa, dado que hay una diferencia

estadísticamente significativa en la edad de los pacientes que tomaban AD frente a los que no los tomaban.

El uso de fármacos que se utilizan para disminuir el metabolismo de la LD mediante la **inhibición de la MAO-B** también fue frecuente, estando prescritos en 6 de cada 10 pacientes. El de mayor uso fue la safinamida que es el de más reciente comercialización y que tiene un mecanismo de acción más amplio que selegilina y rasagilina ya que, además de inhibir la MAO-B, se une a los receptores de glutamato y actúa sobre los canales de sodio. Son fármacos cuyo uso es menos complejo, ya que se suele dar a dosis fijas y en una o dos tomas diarias.

La **amantadina** tiene un uso más limitado ya que su potencia como agente dopaminérgico es inferior y suele utilizarse en pacientes complejos para disminuir las discinesias(5).

En cuanto al **biperideno**, en la actualidad tiene un uso muy limitado en la EPI, aunque sigue usándose con mas asiduidad en pacientes con parkinsonismo relacionado con neurolépticos, especialmente en pacientes con patologías psiquiátricas. Por este motivo, en algunas series en las que se analiza el tratamiento de pacientes con parkinsonismo, y que incluyen pacientes con parkinsonismo farmacológico, puede haber un mayor porcentaje de pacientes tratados con biperideno como sucede en la serie de Machado que incluye pacientes con parkinsonismo por neurolépticos y en la que el 23% de los pacientes recibe ese tratamiento (10).

Uno de los principales objetivos de este trabajo es valorar la **complejidad del tratamiento** de los pacientes con EP, hecho de gran relevancia al poder suponer un punto de partida para establecer estrategias de simplificación de este. De sobra es conocido que el número de medicamentos y de tomas que tiene que realizar un paciente influye en el cumplimiento terapéutico. Como se puede observar tenemos un amplio rango, de 1 a 16 unidades diarias solo de FAP. Un 65% de los pacientes toma hasta 5 unidades diarias y un 8% más de 10. En una publicación reciente de Oad (14) que analiza pacientes neozelandeses afectos

de EP en un hospital terciario y con disfagia (57%), se establece que el número medio de unidades de medicamento que toman los pacientes diariamente es de 11, con un rango entre 2 y 25. Al ser una serie hospitalaria es probable que se trate de pacientes de mayor complejidad, lo que también puede deducirse de la elevada incidencia de disfagia. En el año 2015 Malek(12) realizó una revisión de la literatura disponible sobre el cumplimiento del tratamiento de pacientes con EP. Recopiló nueve estudios, y en ellos se establecía un mal cumplimiento terapéutico en un porcentaje que variaba entre el 10% y el 67% según los criterios de definición del mismo. En ello influyó, entre otros factores, el número de medicamentos a tomar y la presentación en comprimidos o cápsulas, ya que en estos pacientes es frecuente la disfagia como síntoma de la enfermedad. Un aspecto interesante para continuar en la línea de investigación iniciada en este trabajo sería diseñar un estudio de cumplimiento terapéutico.

6.4 Tratamiento completo de los pacientes

Aunque los FAP tienen una eficacia demostrada, para lograr una buena efectividad es necesario un buen cumplimiento terapéutico. Este tema ha sido analizado en la literatura para casi todas las patologías. En una revisión realizada por Daley es 2012 (17) sobre los estudios publicados de adherencia en EPI, y tras seleccionar seis metodológicamente correctos que incluían a casi 800 pacientes, resalta que los factores que determinan la adherencia son de diferente origen. Algunos demográficos y clínicos no son modificables (edad, situación cognitiva), pero la **complejidad del tratamiento y la polifarmacia** destacan como factores determinantes y modificables (18). Esta complejidad influye en la probabilidad de errores en la toma de medicación, por tanto, es lógico pensar que la simplificación de los tratamientos deberá llevar a mejorar el resultado de los mismos.

Al tratamiento antiparkinsoniano hay que sumarle los **fármacos que reciben por las comorbilidades** que previamente ya se han analizado. Los pacientes que forman parte de nuestro estudio tenían un tratamiento complejo, con un

consumo medio de 6 medicamentos distintos al día y con un número de tomas elevado que oscilaba entre 3 y 27, siendo 10 el número medio de tomas. Es fácil pensar que la frecuencia de errores (tomas repetidas, olvidos, errores de dosis) puede ser frecuente. En un artículo de revisión de 2016, Rodríguez Chamorro y sus colaboradores analizan las **estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico** de los pacientes (19). Estas pueden ser de varios tipos (estratégicas, educativas, conductuales, de apoyo a profesionales), y las que entrarían en el ámbito del farmacéutico serían:

- *Dispensación informada: asumir la responsabilidad sobre la dispensación formando e informando al paciente sobre el cumplimiento y reforzando la adherencia al tratamiento.*
- *Educación sanitaria: eficaz y adaptada a las capacidades del paciente, que permita una corresponsabilidad entre el paciente y los profesionales sanitarios. Implica alertar sobre los efectos secundarios y la actitud a seguir ante los diferentes problemas que plantee el uso del medicamento.*
- *Sistemas personalizados de dosificación: Son sistemas de postdispensación que facilitan la toma correcta del tratamiento. Incluyen dispositivos reutilizables (p.e pastilleros) o desechables (p.e. blisters termosellados). Son especialmente útiles en pacientes con edad avanzada, deterioro cognitivo, polifarmacia y con dosis variables, características que tienen los pacientes con EP.*
- *Sistemas de recuerdo horario: basados en medios sencillos como las tablas en papel o en medios tecnológicos como dispositivos móviles.*

Un grupo de especial importancia es el de los **fármacos antipsicóticos** ya que, por una parte, pueden ser necesarios para los síntomas relacionados con el propio tratamiento de la EP (psicosis inducida por estímulo dopaminérgico) y, por otra, pueden ser causantes o agravantes de la EP. En nuestra serie de pacientes destaca la ausencia de prescripciones de neurolépticos

contraindicados en la EP como ya se ha comentado anteriormente en esta discusión. Un 16% de los pacientes tomaba antipsicóticos, todos ellos quetiapina excepto uno que tomaba clozapina. Este último fármaco está indicado para esquizofrenias refractarias y psicosis parkinsoniana, es el más efectivo para esta patología, pero su uso es complicado por la posibilidad de agranulocitosis que obliga a realizar controles analíticos quincenales (5). Por este motivo se utiliza mucho más la quetiapina. En otros ámbitos el uso de antipsicóticos contraindicados está mucho más extendido (12), en esto influye considerablemente la organización sanitaria y el acceso a la asistencia especializada de todos los pacientes.

Los **trastornos afectivos** son una comorbilidad muy frecuente en los pacientes con END, en especial con EP. Uno de cada cuatro pacientes tomaba tratamiento antidepresivo y el 37% ansiolíticos. Dentro de los primeros, se utilizaban fármacos con diferentes mecanismos de acción, siendo los más frecuentes los ISRS. Como ansiolítico el más usado fue el clonazepam, que además tiene cierto efecto sobre el temblor por lo que su uso es frecuente. Una mención especial merece la trazodona, que es un fármaco con efecto ansiolítico y antidepresivo y que se utilizaba en un 6% de los pacientes. Generalmente se aprovecha su efecto hipnótico y se administra por la noche.

7. Implicaciones para futuros proyectos de investigación

A la luz de los resultados de este estudio surgen nuevas preguntas que se pueden intentar resolver mediante futuros estudios dentro de esta interesante línea de investigación.

Para aclarar algunos aspectos como la capacidad de los pacientes en la comprensión de los tratamientos, sería interesante diseñar un estudio

prospectivo en el que se recogiera esta información (por ejemplo, mediante la evaluación con test cognitivos sencillos) junto con otras como una mejor definición de la comorbilidad, análisis de la calidad de vida y del cumplimiento terapéutico.

Una vez establecida la situación real de los pacientes, se podría diseñar alguna estrategia sencilla para simplificar el tratamiento y mejorar la adherencia y evaluar, mediante un estudio de intervención, la eficacia de la misma. Todo esto implicaría el desarrollo de una línea de investigación a medio plazo y en la que habría que buscar la colaboración con médicos, farmacéuticos y otros profesionales. El trabajo sería complejo, pero los resultados podrían ser de fácil aplicación y con un impacto en la mejora de la salud de los pacientes.

8. Conclusiones

- Los pacientes con EP tienen una edad avanzada y presentan comorbilidades con frecuencia.
- El uso de FAP en nuestro medio se ajusta a los estándares publicados en la literatura.
- Comparado con los estudios publicados, el uso de fármacos contraindicados para EP en nuestros pacientes es muy bajo.
- El tratamiento de los pacientes con EP, tanto con FAP como con fármacos para otros usos, es complejo debido al elevado número de medicamentos y de tomas diarias.
- Uno de los objetivos de los profesionales que tratan esta patología debería ser el de simplificar los regímenes terapéuticos.
- Como recoge la literatura publicada, la colaboración entre médicos prescriptores y farmacéuticos sería útil para mejorar la organización de las tomas y con ello la adherencia y la efectividad.

9. Bibliografía

1. Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy*. Printed by Whittingham and Rowland. Goswell St. Sherwood, Neely and Jones. 1817.
2. Benito- León J. "Epidemiología de la Enfermedad de Parkinson en España y su contextualización mundial". *Rev Neurol* 2018;66:125-134. PMID 29435969. DOI:<https://doi.org/10.33588/rn.6604.2017440>.
3. Elizondo-Cárdenas G et al. *Genética y la enfermedad de Parkinson: Revisión de actualidades*. *Medicina Universitaria* 2011; 13 (51): 96-100.
4. Postuma RB, Berg D, Stern M et al. *MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease*. *Mov Disord*. 2015; 30: 1591-1601
5. Flórez Beledo J, Armijo Simón, Mediavilla Martínez. *Farmacología humana*. 6ª ed. Elsevier 2013.
6. Pedersen EG, Hallas J, Hansen K, Hensen PE, Gaist D. "Identifying patients with myasthenia for epidemiological research by Linkage of automated registers. *Neuroepidemiology* 2011; 37(2):120-8.
7. Szatmári Jr, Aitay A, Bálint M, Takáts A, Oberfrank F, Bereczki D. *Linking Individual Patient Data to Estimate Incidence and Prevalence of Parkinson's Disease by Comparing Reports of Neurological Services and Pharmacy Prescription Refills at a Nationwide Level*. *Front Neurol* 2019 Jun 18;10:640. doi: 10.3389/fneur.2019.00640. eCollection 2019.Szt
8. Klitz M, Greten S, Wegner F, Höglinger GU. *Safety and Tolerability of Pharmacotherapies for Parkinson's Disease in Geriatric Patients*. *Drugs Aging*. 2019 Jun;36(6):511-530. doi: 10.1007/s40266-019-00654-z.
9. Tripathi RK, Kapse SV, Potey AV. *Prescription pattern and awareness of disease and treatment in patients of Parkinson's disease*. *Neurodegener Dis Manag* 2017 Oct;7(5):299-306. Doi:10.2217/nmt-2017-0020. Epub 2017 Oct 18.
10. Machado-Alba JE, Calvo-Torres LF, Gaviria-Mendoza A, Castrillón-Spitía JD. *Prescribing patterns of antiparkinson drugs in a group of Colombian patients, 2015*. *Biomedica* 2018 Sept1;38(3):417-426. Doi:10.7705/biomedical.v38i4.3781.
11. Marras C, Austin PC, Bronskill SE, Diong C, Rochon PA. *Antipsychotic Drug Dispensing in Older Adults With Parkinsonism*. *Am J Geriatr Psychiatry* 2018 Dec;26(12):1244-1257. Doi: 10.1016/j.jagp.2018.08.003. Epub 2018 Sep 3.
12. Malek N, Grosset DG. *Medication adherence in patients with Parkinson's disease*. *CNS Drugs* 2015; 29:47-53.
13. *Prevalencia y coste de las enfermedades Neurodegenerativas*. Informe Neuroalianza y Universidad Complutense de Madrid 2016. <https://neuroalianza.org/wp-content/uploads/Informe-NeuroAlianza-Completo-v-5-optimizado.pdf>

14. Oad MA, Miles A, Lee A, Lambie A. *Medicine Administration in People with Parkinson's Disease in New Zealand: An Interprofessional, Stakeholder-Driven Online Survey*. *Dysphagia* 2019 Feb;34(1):119-128. Doi:10.1007/s00455-018-9922-7. Epub 2018 Jul 11.
15. EAT.10: https://www.nestlehealthscience.es/asset-library/documents/test_eat10_2013.pdf
16. Charlson comorbidity index. <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-indez-cc>
17. Daley DJ, Myint PK, Gray RJ, Deane KH. *Systematic review on factors associated with medication non-adherence in Parkinson's disease*. *Parkinsonism Relat Disord* 2012 Dec;18(10):1053-61. Doi:10.1016/j.parkreldis.2012.09.004. Epub 2012 Sep 28.
18. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. *Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora*. *Aten primaria* 2009;41 (6): 342-348
19. Rodríguez Chamorro MA, Pérez Merino EM, García Jiménez E, Rodríguez Chamorro A, Martínez Martínez F, Faus Darder MJ. *Revisión de estrategias utilizadas para la mejora de la adherencia al tratamiento farmacológico*. *Pharma Care Esp* 2014;16(3):110-120.
20. https://www.drugs.com/condition/parkinson-s-disease.html?category_id=&include_rx=true&include_otc=true&show_off_label=true&submitted=true



10. ANEXO 1: Tabla de variables

Variable	Tipo	Valores	Descripción
Demográficas			
Sexo (SEX)	Cualitativa dicotómica	Varón: 1 Mujer: 2	Identifica sexo del pacientes
Edad (ED)	cuantitativa	18-100	Edad en años
Clínicas			Comorbilidad (Diagnóstico recogido en la lista de diagnósticos activos en historia clínica)

EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: CONSUMO DE FÁRMACOS ANTIPARKINSONIANOS Y DE FÁRMACOS CONTRAINDICADOS

<i>Demencia/DC</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	<i>Diagnóstico de demencia o deterioro cognitivo recogido en la historia clínica</i>
<i>Hipertensión arterial</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	<i>HTA en tratamiento farmacológico.</i>
<i>Infarto de miocardio</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Disnea</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Arteriopatía periférica</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Ictus o AIT</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>EPOC</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Enfermedad tejido conectivo</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Úlcera péptica</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Hepatopatía</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Diabetes mellitus</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	

EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: CONSUMO DE FÁRMACOS ANTIPARKINSONIANOS Y DE FÁRMACOS CONTRAINDICADOS

<i>Hemiplejia</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Insuficiencia renal mod-sev</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Enfermedad oncológica activa</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	<i>Tumores sólidos, se excluye el carcinoma basocelular de piel</i>
<i>Leucemia</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Linfoma</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Infección VIH</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Farmacológicas</i>			<i>Tratamiento de la enfermedad de Parkinson</i>
<i>Tratamiento con levodopa</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Dosis LD</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/día</i>	
<i>Nª dosis LD diarias</i>	<i>Cuantitativa discreta</i>		<i>Número de comprimidos o tabletas diarias</i>
<i>Benserazida</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Dosis benserazida</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/día</i>	

EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: CONSUMO DE FÁRMACOS ANTIPARKINSONIANOS Y DE FÁRMACOS CONTRAINDICADOS

<i>Carbidopa</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Dosis carbidopa</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Ropinirol</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Dosis ropinirol</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/día</i>	
<i>Pramipexol</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Dosis pramipexol</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/día</i>	
<i>Rotigotina</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Dosis rotigotina</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/día</i>	
<i>Otro agonista dopaminérgico</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	<i>Agonistas dopaminérgicos diferentes a pramipexol, ropinirol o rotigotina</i>
<i>Rasagilina</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Dosis rasagilina</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/día</i>	
<i>Safinamida</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	

EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: CONSUMO DE FÁRMACOS ANTIPARKINSONIANOS Y DE FÁRMACOS CONTRAINDICADOS

<i>Dosis Safinamida</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/día</i>	
<i>Selegilina</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Dosis selegilina</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/día</i>	
<i>Amantadina</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Dosis amantadina</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/día</i>	
<i>Entacapona</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Dosis entacapona</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/día</i>	
<i>Opicapona</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Dosis opicapona</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/día</i>	
<i>Biperideno</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Duración</i>	<i>Cuantitativa discreta</i>		<i>Edad en años de evolución de la enfermedad</i>
<i>Otro fármaco antiparkinsoniano</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Tratamientos avanzados</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	<i>Estimulación cerebral profunda, duodopa o apomorfina</i>

EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: CONSUMO DE FÁRMACOS ANTIPARKINSONIANOS Y DE FÁRMACOS CONTRAINDICADOS

Numero de fármacos diarios	Cuantitativa discreta		Número de fármaco antiparkinsonianos diarios
Número de unidades diarias	Cuantitativa discreta		Número de formas farmacéuticas diarias de FAP
Farmacológicas			Tratamientos para otras patologías
Número de fármacos totales	Cuantitativa discreta	Nº de fármacos	Fármacos activos en la prescripción electrónica que el paciente toma por cualquier motivo
Número de tomas diarias	Cuantitativa discreta	Nº de tomas	Cantidad de tomas pautadas diarias
Uso de anticoagulantes	Cualitativa dicotómica	No: 0 Si: 1	
SINTROM	Cualitativa dicotómica	No: 0 Si: 1	
ACODs	Cualitativa dicotómica	No: 0 Si: 1	
Uso de Antidepresivos	Cualitativa dicotómica	No: 0 Si: 1	
Uso de Ansiolíticos	Cualitativa dicotómica	No: 0 Si: 0	
Uso de Antipsicóticos	Cualitativa dicotómica	No: 0 Si: 1	
Amitriptilina	Cualitativa dicotómica	No: 0 Si: 1	
ISRS	Cualitativa dicotómica	No: 0	

EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: CONSUMO DE FÁRMACOS ANTIPARKINSONIANOS Y DE FÁRMACOS CONTRAINDICADOS

		Si: 1	
<i>Aripiprazol</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	No: 0 Si: 1	
<i>Clorpromazina</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	No: 0 Si: 1	
<i>Clozapina</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	No: 0 Si: 1	
<i>Dextrometorfano</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	No: 0 Si: 1	
<i>Haloperidol</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	No: 0 Si: 1	
<i>Metildopa</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	No: 0 Si: 1	
<i>Metoclopramida</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	No: 0 Si: 1	
<i>Olanzapina</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	No: 0 Si: 1	
<i>Quetiapina</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	No: 0 Si: 1	
<i>Reserpina</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	No: 0 Si: 1	
<i>Risperidona</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	No: 0 Si: 1	

<i>Sulpirida</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Tiaprida</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	
<i>Ziprasidona</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>No: 0 Si: 1</i>	

Tabla elaborada en base a los datos obtenidos de la referencia nº20.

