



INFORME TECNICO SEMTS-DAUS-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Selegilina Pramipexol
Indicación específica:	Enfermedad de Parkinson Temprano - Moderado - Avanzado
Institución que lo solicita:	ESSALUD Instituto Nacional de Ciencias Neurologicas
Número de casos anuales:	ESSALUD: No indica INCN: 1000 (Enfermedad de Parkinson)

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Selegilina Pramipexol
Formulación propuesta para inclusión	Selegilina 5mg Tableta Pramipexol 250ug y 1mg Tableta
Verificación de Registro Sanitario¹:	- Selegilina 5mg Tableta tiene más 04 Registros Sanitarios Vigentes - Pramipexol 250ug Tableta tiene más 04 Registros Sanitarios Vigentes - Pramipexol 1mg Tableta tiene más 06 Registros Sanitarios Vigentes
Alternativas en el PNUME²:	Levodopa + Carbidopa 250mg + 25mg Tabletas

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Piramide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre.
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas).
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

La enfermedad de **Parkinson**³ idiopática (EP) es un trastorno neurodegenerativo descrito en 1817 por el médico inglés James Parkinson. Las características cardinales incluyen

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso enero 2017.

² Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2012. Fecha de acceso enero 2017.

³ Best Practice Parkinson's disease. Fecha de acceso enero 2017.



temblor en reposo, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural. Los pacientes pueden demostrar una combinación de estos síntomas motores, así como otros síntomas no motores.

Clasificación

Edad de inicio: No existe una clasificación generalmente aplicable para la EP idiopática. Si se describe de acuerdo con la edad de inicio, se aplica⁴:

- Parkinsonismo juvenil: menores de 21 años
- Parkinsonismo de inicio joven: de 21 a 40 años de edad.

Epidemiología⁵

La prevalencia de la enfermedad va aumentando con la edad, la EP es uno de los trastornos neurodegenerativos más comunes. Dadas las diversas distribuciones de edad en las poblaciones estudiadas, los informes de incidencia y prevalencia varían. La prevalencia general ajustada por edad de la EP es del 1% en todo el mundo y del 1,6% en Europa. La prevalencia aumenta del 0,6% en el rango de edad de 60 a 64 años a 3,5% en el rango de edad de 85 a 89 años. Los índices de prevalencia más bajos se encuentran en China, Japón y África.

La incidencia anual promedio de los países occidentales oscila entre 4,9 en Cerdeña y lo que se considera una incidencia media anual representativa en América del Norte: 25,6 por 100.000 personas-año en el condado de Olmsted, Minnesota. La prevalencia general en los EE.UU. se estima en 329 / 100.000.

La edad media de inicio es de unos 65 años. Los casos que ocurren en edades de 21 a 40 años se consideran de inicio juvenil EP; Aquellos menores de 21 años tienen parkinsonismo juvenil. Desde la edad de 0 a 29 años, la tasa de incidencia anual promedio de parkinsonismo es de 0.8/100.000 años-persona, y las tasas aumentan gradualmente a 304.8/100.000 años-persona en los 80 a 99 años.

Aunque algunos estudios muestran una mayor prevalencia de la enfermedad entre los hombres, otros estudios no han mostrado una clara diferencia de género.

Algunos estudios muestran evidencia de riesgo reducido en personas con piel más oscura, pero una revisión no mostró diferencias consistentes. En un metanálisis, se encontró una prevalencia reducida entre las personas de Asia, aunque esto sólo fue significativo para el grupo de 70 a 79 años de edad. A pesar de ser más común entre los trastornos neurodegenerativos, todavía se considera generalmente poco frecuente, por lo que los estudios epidemiológicos se enfrentan al desafío de establecer estimaciones fiables de prevalencia e incidencia.

IV. Tratamiento

Sumarios

UpToDate⁶

- La gama de tratamientos farmacológicos y quirúrgicos disponibles para el tratamiento idiopática (o cuerpos de Lewy) de la enfermedad de Parkinson (PD) es más amplio que para cualquier otra enfermedad degenerativa del sistema nervioso central. El manejo de pacientes individuales requiere una cuidadosa consideración de una serie de factores, incluyendo los síntomas y signos del paciente, edad, estadio de la enfermedad, grado de discapacidad funcional y nivel de actividad física y productividad. El tratamiento se puede dividir en terapia farmacológica, no farmacológica y quirúrgica.

⁴ Best Practice Parkinson's disease. Fecha de acceso enero 2017.

⁵ Best Practice Parkinson's disease. Fecha de acceso enero 2017.

⁶ UpToDate. Daniel Tarsy, MD. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson. Fecha de acceso enero 2017. Disponible en https://www.uptodate.com/contents/pharmacologic-treatment-of-parkinson-disease?source=search_result&search=parkinson&selectedTitle=2-150



- El tratamiento farmacológico de la EP puede dividirse en terapia neuroprotectora y sintomática. En la práctica, casi todos los tratamientos disponibles son de naturaleza sintomática y no parecen relentizar o revertir el curso natural de la enfermedad.
- La levodopa o un agonista dopaminérgicos se pueden utilizar inicialmente para pacientes que requieren terapia sintomática para la enfermedad de Parkinson (EP). Es razonable iniciar la terapia con un agonista dopaminérgicos en pacientes más jóvenes (edad <65 años) y con levodopa en pacientes mayores (edad > 65 años). Sin embargo, hay excepciones a estas reglas generales, y todos los tratamientos deben ser individualizados. La levodopa es la droga de elección si los síntomas, particularmente los relacionados con la bradicinesia, amenazan seriamente el estilo de vida del paciente. Los médicos siempre deben tratar de encontrar la dosis más baja pero efectiva de medicamentos dopaminérgicos, ya sea individualmente o en combinación, para los pacientes con EP, cada uno de los cuales debe ser evaluado y manejado de una manera muy individual.
- La levodopa (combinada con un inhibidor periférico de la descarboxilasa, es decir, Sinemet, Madopar o Prolopa) es la terapia sintomática más efectiva para la EP y debe ser introducida cuando el paciente y el médico decidan conjuntamente que la calidad de vida, está sustancialmente comprometida. Sin embargo, la levodopa se asocia con un mayor riesgo de discinesia que los agonistas dopaminérgicos. No parece ser un beneficio de iniciar el tratamiento con levodopa de liberación controlada en comparación con la preparación de liberación inmediata, y el primero puede limitar la capacidad de seguir la respuesta inicial al tratamiento. Como resultado, se recomienda iniciar el tratamiento con una preparación de liberación inmediata con un cambio posterior a la liberación controlada si se indica.
- Con la excepción de pergolida y cabergolina, los agonistas dopaminérgicos son un grupo útil de fármacos que pueden emplearse ya sea como monoterapia en EP temprana o en combinación con otros fármacos antiparkinsonianos para el tratamiento de enfermedades más avanzadas.
- La selegilina tiene un beneficio sintomático leve, y puede utilizarse en pacientes con EP temprana. Su uso debe limitarse a los pacientes con enfermedad temprana, ya que es poco probable que los beneficios sintomáticos sean significativos en aquellos con una EP más avanzada. Sin embargo, los pacientes deben entender que no puede haber mucha mejoría sintomática si la selegilina es el tratamiento inicial para la EP temprana, y se debe organizar el seguimiento y la consideración tempranos de la terapia sintomática adicional. El valor de la selegilina para la neuroprotección no está claro.
- Los fármacos anticolinérgicos deben reservarse para los pacientes más jóvenes, en los que el temblor es el problema predominante. Su uso en individuos mayores o demente y aquellos sin temblor es fuertemente desalentado. La amantadina es un fármaco antiparkinsoniana relativamente débil con baja toxicidad que es más útil en el tratamiento de pacientes con EP temprana o leve y quizás más tarde cuando la discinesia se vuelve problemática.

Dynamed⁷

*Para el tratamiento sintomático de la enfermedad temprana

- Medicamentos de primera elección
 - Levodopa, para mejorar el deterioro motor (AAN Nivel A, NICE Grado A, nivel 2 [nivel medio] evidencia)
 - Agonistas dopaminérgicos (como el pramipexol o el ropinirole), mejor para un menor riesgo de complicaciones motoras (AAN Nivel A, NICE Grado A, nivel 2 [nivel medio] evidencia)
 - Los inhibidores de la monoaminoxidasa tipo B (MAO-B) (como la selegilina o rasagilina) pueden ser menos efectivos para mejorar el deterioro motor que los fármacos dopaminérgicos (NICE Grado A)

⁷ DynaMed. Parkinson Disease. Fecha de acceso enero 2017.



- Otros medicamentos para la enfermedad sintomática temprana
 - La amantadina puede utilizarse para tratamiento temprano de la enfermedad, pero hay limitada evidencia (NICE Grado D [GPP])
 - Se pueden utilizar fármacos anticolinérgicos en pacientes sintomáticos (generalmente pacientes más jóvenes con temblor severo) pero asociados con eficacia limitada y efectos secundarios neuropsiquiátricos (NICE Grado B)
- *Para el temblor, los medicamentos de primera línea incluyen:
 - Agonistas de la dopamina
 - Levodopa-carbidopa
 - Medicamentos anticolinérgicos (benztropina, trihexifenidil)
- *Para complicaciones motoras de terapias dopaminérgicas tales como fluctuaciones motoras y discinesias
 - Los medicamentos para reducir las fluctuaciones motoras (off time) incluyen
 - Agonistas de la dopamina adyuvantes (AAN Nivel B, NICE Grado A, nivel 2 [nivel medio] evidencia)
 - Inhibidores de la MAO-B adyuvantes (NICE Grado A, nivel 2 [nivel medio] evidencia), tales como rasagilina (AAN Nivel A, nivel 1 [probablemente confiable]) o selegilina (AAN Nivel C, nivel 2 [nivel medio] evidencia)
 - Entacapona adyuvante (AAN nivel A, NICE Grado A, nivel 2 [nivel medio] evidencia)
 - Inyecciones intermitentes de apomorfina (AAN Nivel C, NICE Grado B, nivel 1 evidencia)
 - Levodopa de liberación retardada se puede utilizar para reducir las complicaciones motoras en pacientes con enfermedad de Parkinson de una etapa más avanzada (pero no debe ser el fármaco de primera elección) (NICE Grado B)
 - Amantadina puede usarse para disminuir las discinesias (AAN Nivel C, NICE Grado C)
- *Para la depresión, debe adaptarse a las necesidades individuales (NICE Grado D [GPP])
 - Pramipexol asociado con la mejora de los síntomas depresivos en pacientes con enfermedad de Parkinson (nivel 2 [nivel medio] evidencia)
 - Nortriptilina puede ser más eficaz para reducir la depresión en pacientes con enfermedad de Parkinson que paroxetina de liberación controlada o placebo (nivel 2 [nivel medio] evidencia)
- *La estimulación cerebral profunda mejora la función motora (evidencia de nivel 1 [probablemente confiable]) y parece más eficaz que el mejor manejo médico en la enfermedad de Parkinson avanzado (nivel 2 [nivel medio])
- *La terapia física debe estar disponible para los pacientes con enfermedad de Parkinson (NICE Grado B) y parece tener un beneficio modesto (nivel 2 [nivel medio] evidencia)
- *El ejercicio parece tener un beneficio modesto (nivel 2 [nivel medio] evidencia)

Best Practice⁸

Ongoing		
Patient group	Tx line	Treatment
mild parkinsonism	1st	<p>MAO-B inhibitor, dopaminergic agent, amantadine, or trihexyphenidyl</p> <p>» When symptoms begin to interfere with the patient's quality of life or activities of daily living, treatment is initiated with a dopaminergic agent. An attempt is made to improve symptoms without causing unwanted adverse effects. Adverse effects are typically dose-dependent and differ slightly between agents. However, overall, these medications are well tolerated and safe.</p> <p>» For very mild, early symptoms, a monoamine oxidase-B (MAO-B) inhibitor may be used. Rasagiline is approved for monotherapy or use in combination with other agents.[99] Selegiline is only approved for adjunctive use. This treatment may have some benefit to disease course.</p> <p>» For mild early symptoms without adequate response to a MAO-B inhibitor, a dopaminergic agent should be instituted. Rotigotine is a dopamine agonist that is administered via a transdermal patch and is also an option.[100] [101]</p> <p>» Given the higher risk of dyskinesias in young patients with carbidopa/levodopa, and the higher risk of orthostasis and hallucinations in older patients with dopamine agonists, dopamine agonists are often the initial treatment of choice in younger patients (<70 years), while carbidopa/levodopa may be the initial treatment in older patients (>70 years).</p> <p>» Anticholinergic agents (e.g., trihexyphenidyl) and amantadine may also be effective in treating mild symptoms, especially tremor, but adverse effects of anticholinergics often limit their use.[66]</p> <p>» Choice of initial therapy is a decision that is based on the individual patient's needs and risk for adverse effects.</p> <p>Primary options</p> <p>» rasagiline: 1 mg orally once daily</p> <p>OR</p> <p>» pramipexole: 0.125 mg orally (immediate-release) three times daily initially, increase by 0.125 mg/dose increments every 5-7 days according to response, maximum 4.5 mg/day; 0.375 mg orally (extended-release) once daily initially, increase by 0.75 mg/day increments every 5-7 days according to response, maximum 4.5 mg/day</p>

⁸ Best Practice Parkinson's Disease. Fecha de acceso enero 2017.

**OR**

» **ropinirole**: 0.25 mg orally (immediate-release) three times daily initially for 1 week, increase by 0.25 mg/dose increments every week for 3 weeks according to response, then increase by 0.5 mg/dose increments at weekly intervals up to 9 mg/day total dose, then increase by 1 mg/dose increments at weekly intervals thereafter, maximum 24 mg/day; 2 mg orally (extended-release) once daily initially for 1-2 weeks, increase by 2 mg/day increments every week according to response, maximum 24 mg/day

OR

» **carbidopa/levodopa**: 50 mg orally (immediate-release) three times daily initially, increase by 50-100 mg/day increments every 5-7 days according to response
Dose expressed as levodopa component. Tablet strengths of 10/100 mg (carbidopa/levodopa), 25/100 mg, or 25/250 mg may be used depending on whether a higher amount of carbidopa or levodopa is required. A ratio of 25:100 is likely to be optimal for reducing peripheral side effects of levodopa such as nausea.

OR

» **rotigotine transdermal**: apply 2 mg/24 hour patch initially, increase by 2 mg/24 hour increments at weekly intervals according to response, maximum 8 mg/24 hours

Secondary options

» **selegiline**: 5 mg orally twice daily at breakfast and lunchtime

OR

» **trihexyphenidyl**: 1 mg orally (immediate release) once daily initially, increase by 2 mg/day increments every 3-5 days according to response, maximum 10 mg/day given in 3-4 divided doses

OR

» **amantadine**: 100 mg orally once daily initially for 1 week, increase to 100 mg twice daily, maximum 400 mg/day



Ongoing

Patient group

Tx line

Treatment

moderate parkinsonism

1st

MAO-B inhibitor, dopaminergic agent, amantadine, or trihexyphenidyl

» Moderate PD is treated similarly to initiation of treatment in mild parkinsonism. However, this stage is characterised by the evolution of complications in treatment. Symptoms may become more severe and higher doses of medication are needed. Using carbidopa/levodopa and a dopamine agonist (e.g., pramipexole, ropinirole) together is more common.

» A novel extended-release capsule formulation of carbidopa/levodopa that combines immediate- and sustained-release pellets has been shown to reduce daily off-time compared with immediate-release formulations and the combination of carbidopa/levodopa and entacapone.[89] [90] [91]

Primary options

» **rasagiline**: 1 mg orally once daily

OR

» **pramipexole**: 0.125 mg orally (immediate-release) three times daily initially, increase by 0.125 mg/dose increments every 5-7 days according to response, maximum 4.5 mg/day; 0.375 mg orally (extended-release) once daily initially, increase by 0.75 mg/day increments every 5-7 days according to response, maximum 4.5 mg/day

OR

» **ropinirole**: 0.25 mg orally (immediate-release) three times daily initially for 1 week, increase by 0.25 mg/dose increments every week for 3 weeks according to response, then increase by 0.5



mg/dose increments at weekly intervals up to 9 mg/day total dose, then increase by 1 mg/dose increments at weekly intervals thereafter, maximum 24 mg/day; 2 mg orally (extended-release) once daily initially for 1-2 weeks, increase by 2 mg/day increments every week according to response, maximum 24 mg/day

OR

» **carbidopa/levodopa**: 50 mg orally (immediate-release) three times daily initially, increase by 50-100 mg/day increments every 5-7 days according to response; dose of extended-release capsule depends on previous dose of carbidopa/levodopa
Dose expressed as levodopa component. Tablet strengths of 10/100 mg (carbidopa/levodopa), 25/100 mg, or 25/250 mg may be used depending on whether a higher amount of carbidopa or levodopa is required. A ratio of 25:100 is likely to be optimal for reducing peripheral side effects of levodopa such as nausea.

OR

» **rotigotine transdermal**: apply 2 mg/24 hour patch initially, increase by 2 mg/24 hour increments at weekly intervals according to response, maximum 8 mg/24 hours

Secondary options

» **selegiline**: 5 mg orally twice daily at breakfast and lunchtime

Ongoing**Patient group****Tx line****Treatment**

advanced parkinsonism

1st

MAO-B inhibitor, dopaminergic agent, amantadine, or trihexyphenidyl

» Advanced PD is often complicated by sudden and unpredictable periods of wearing off, motor fluctuations, freezing, and dysphagia. These periods of time can be managed by the addition of rescue treatment approaches.^[88]

» A novel extended-release capsule formulation of carbidopa/levodopa that combines immediate- and sustained-release pellets has been shown to reduce

**Patient group****Tx line****Treatment**

daily off-time compared with immediate-release formulations and the combination of carbidopa/levodopa and entacapone.[89] [90] [91]

Primary options

» **rasagiline**: 1 mg orally once daily

OR

» **pramipexole**: 0.125 mg orally (immediate-release) three times daily initially, increase by 0.125 mg/dose increments every 5-7 days according to response, maximum 4.5 mg/day; 0.375 mg orally (extended-release) once daily initially, increase by 0.75 mg/day increments every 5-7 days according to response, maximum 4.5 mg/day

OR

» **ropinirole**: 0.25 mg orally (immediate-release) three times daily initially for 1 week, increase by 0.25 mg/dose increments every week for 3 weeks according to response, then increase by 0.5 mg/dose increments at weekly intervals up to 9 mg/day total dose, then increase by 1 mg/dose increments at weekly intervals thereafter, maximum 24 mg/day; 2 mg orally (extended-release) once daily initially for 1-2 weeks, increase by 2 mg/day increments every week according to response, maximum 24 mg/day

OR

» **carbidopa/levodopa**: 50 mg orally (immediate-release) three times daily initially, increase by 50-100 mg/day increments every 5-7 days according to response; dose of extended-release capsule depends on previous dose of carbidopa/levodopa
Dose expressed as levodopa component. Tablet strengths of 10/100 mg (carbidopa/levodopa), 25/100 mg, or 25/250 mg may be used depending on whether a higher amount of carbidopa or levodopa is required. A ratio of 25:100 is likely to be optimal for reducing peripheral side effects of levodopa such as nausea.

OR

» **rotigotine transdermal**: apply 2 mg/24 hour patch initially, increase by 2 mg/24 hour increments at weekly intervals according to response, maximum 8 mg/24 hours

Secondary options



» **selegiline**: 5 mg orally twice daily at breakfast and lunchtime

OR

» **trihexyphenidyl**: 1 mg orally (immediate release) once daily initially, increase by 2 mg/day increments every 3-5 days according to response, maximum 10 mg/day given in 3-4 divided doses

OR

» **amantadine**: 100 mg orally once daily initially for 1 week, increase to 100 mg twice daily, maximum 400 mg/day
Doses are often given in the morning and at noon to reduce the risk of insomnia.

BNF

Pramipexol⁹ Dosis en adultos:

- Enfermedad de Parkinson, adultos mayores de 18 años, inicialmente 88 microgramos 3 veces al día, la dosis se duplicó cada 5-7 días si se tolera a 350 microgramos 3 veces al día; Aumentado si es necesario en 180 microgramos 3 veces al día a intervalos semanales; Máx. 3,3 mg diarios en 3 dosis divididas
Nota: Durante la titulación y el mantenimiento de la dosis, la dosis de levodopa puede reducirse
- El síndrome de piernas inquietas, adultos mayores de 18 años, inicialmente 88 microgramos una vez al día 2-3 horas antes de acostarse, se duplica la dosis cada 4-7 días si es necesario, máximo 540 microgramos diarios.
Nota: Repetir la titulación de la dosis si se reinicia el tratamiento después de un intervalo de más de unos pocos días.

Selegilina¹⁰ Dosis en adultos para la enfermedad de Parkinson:

- Liberación inmediata (oral): Inicialmente 5mg una vez al día durante 2-4 semanas, y luego aumentar si se tolera a 10mg al día, la dosis debe tomarse por la mañana.

UpTo Date:

Pramipexol¹¹ Dosis Oral para enfermedad de Parkinson:

- Liberación inmediata: Inicial: 0,125 mg 3 veces al día, aumentando gradualmente cada 5 a 7 días; Mantenimiento (habitual): 0,5 a 1,5 mg 3 veces al día
Descontinuación del tratamiento: Reduzca la dosis en 0,75 mg al día hasta que la dosis diaria sea equivalente a 0,75 mg una vez al día, luego reduzca en 0,375 mg al día después
- Liberación prolongada: Inicial: 0,375 mg una vez al día; Aumentar gradualmente no más frecuentemente que cada 5 a 7 días a 0,75 mg una vez al día y luego (si es necesario) 0,75 mg por dosis; Máximo: 4,5 mg una vez al día.
Descontinuación del tratamiento: Reduzca la dosis en 0,75 mg al día hasta que la dosis diaria sea equivalente a 0,75mg una vez al día, luego reduzca en 0,375 mg al día después

Selegilina¹² Dosis en adultos para la enfermedad de Parkinson:

- Cápsula, tableta: 5 mg dos veces al día con desayuno y almuerzo con tratamiento concomitante con carbidopa / levodopa; Máximo: 10 mg / día.

⁹ BNF. Formulario nacional Británico. Pramipexole. Fecha de acceso enero 2017.

¹⁰ BNF. Formulario nacional Británico. Pramipexole. Fecha de acceso enero 2017.

¹¹ UpToDate. Pramipexole. Fecha de acceso enero 2017.

¹² BNF. Formulario nacional Británico. Selegilina. Fecha de acceso enero 2017.

**NICE¹³****Table 1 Options for initial pharmacotherapy in early PD**

Initial therapy for early PD	First-choice option	Symptom control	Risk of side effects	
			Motor complications	Other adverse events
Levodopa	Yes	Good degree of symptom control	Evidence of increased motor complications	Evidence of increased other adverse events
Dopamine agonists	Yes	Moderate degree of symptom control	Evidence of reduced motor complications	Evidence of increased other adverse events
MAO-B inhibitors	Yes	Limited degree of symptom control	Evidence of reduced motor complications	Evidence of increased other adverse events
Anticholinergics	No	Lack of evidence	Lack of evidence	Lack of evidence
Beta-blockers	No	Lack of evidence	Lack of evidence	Lack of evidence
Amantadine	No	Lack of evidence	Lack of evidence	Lack of evidence

Table 2 Options for adjuvant pharmacotherapy in later PD

Adjuvant therapy for later PD	First-choice option	Symptom control	Risk of side effects	
			Motor complications	Other adverse events
Dopamine agonists	Yes	Moderate degree of symptom control	Evidence of reduced motor complications	Evidence of increased other adverse events
COMT inhibitors	Yes	Moderate degree of symptom control	Evidence of reduced motor complications	Evidence of increased other adverse events
MAO-B inhibitors	Yes	Moderate degree of symptom control	Evidence of reduced motor complications	Evidence of increased other adverse events
Amantadine	No	Non-significant result	Evidence of reduced motor complications	Evidence of increased other adverse events
Apomorphine	No	Limited degree of symptom control	Evidence of reduced motor complications	Evidence of increased other adverse events

¹³ NICE. Parkinson disease in over 20s: diagnosis and management. Fecha de acceso enero 2017.



No es posible identificar un tratamiento farmacológico adyuvante universal de primera elección para las personas con EP tardía. La elección del fármaco adyuvante prescrito por primera vez debe tener en cuenta:

- Características clínicas y de estilo de vida.
- Preferencia del paciente, después de que el paciente ha sido informado de los beneficios a corto y largo plazo y los inconvenientes de las diferentes clases de drogas.

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMÁTICAS

Kristian Thorlund et al. Agonistas no-ergolíneos del receptor de dopamina para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson: Un meta-análisis de red¹⁴

El objetivo fue comparar la eficacia de los tres agonistas de los receptores dopaminérgicos Nonergot (DAs) pramipexol, ropinirol y rotigotina para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson temprana y avanzada.

Se realizaron metaanálisis en red bayesiana por separado para la EP temprana y avanzada y en los momentos 11-16 y 24-28 semanas. Los resultados de la EP temprana incluyeron mejoras en las actividades de la UPDRS-II, la función motora (UPDRS-III) y su subtotal (UPDRS-II + III). Los resultados para la EP avanzada también incluyeron el "off time" diario (horas), pero no UPDRS-II + III.

Los resultados principales fueron de 23 y 24 ensayos informaron de los análisis de EP tempranos y avanzados. Para EP temprana UPDRS-II a las 11-16 semanas, pramipexol y rotigotina fueron estadísticamente significativa superior al placebo, pero ropinirol no lo fue. Para UPDRS-III y UPDRS-II + III, todos los DAs fueron estadísticamente significativa mejores que el placebo y exhibieron mejoras similares. A las 24-28 semanas, los resultados también fueron estadísticamente significativos para todos los DAs versus placebo, y las magnitudes de las mejoras fueron similares para el pramipexol, ropinirol y rotigotina. EP avanzadas mejoras en UPDRS-II, UPRDS-III, y el "off time" fueron estadísticamente significativos para pramipexol, ropinirol y rotigotina versus placebo. A las 11-16 semanas, la rotigotina produjo efectos ligeramente menores que el ropinirol y el pramipexol, pero los intervalos creíbles sobre las diferencias fueron amplios. Para "off time", los resultados eran casi idénticos. A las 24-28 semanas, los resultados fueron similares para los tres resultados. Ropinirole produjo una mejora ligera superior en UPDRS-III, pero una mejora ligera menor en "off time".

Los autores concluyeron que los análisis sugieren que pramipexol, ropinirol y rotigotina presentan una eficacia similar en el tratamiento de la PD temprana y avanzada.

¹⁴ Kristian Thorlund, Ping Wu, Eric Druyts, Shawn Eapen, Edward J Mills. Nonergot dopamine-receptor agonists for treating Parkinson's disease –a network meta-analysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2014:10

**Table 2** Analysis of early Parkinson's disease population

Comparison	UPDRS-II	UPDRS-III	UPDRS-II + III
11–16 weeks			
L-Dopa versus placebo	-1.77 (-3.15 to -0.38)	-6.09 (-8.29 to -3.89)	-8.59 (-10.8 to -6.26)
Pramipexole versus placebo	-1.15 (-1.77 to -0.38)	-3.40 (-4.56 to -2.44)	-4.33 (-5.35 to -3.32)
Ropinirole versus placebo	-1.28 (-3.44 to 0.87)	-2.85 (-5.09 to -0.89)	-4.18 (-6.15 to -2.26)
Rotigotine versus placebo	-1.01 (-1.68 to -0.33)	-3.34 (-4.99 to -1.71)	-4.52 (-5.70 to -3.29)
Pramipexole versus L-Dopa	0.62 (-0.60 to 1.88)	2.71 (0.63 to 4.64)	4.26 (1.06 to 6.35)
Ropinirole versus L-Dopa	0.56 (-1.54 to 2.54)	3.25 (0.92 to 5.39)	4.42 (1.78 to 6.90)
Rotigotine versus L-Dopa	0.76 (-0.57 to 2.16)	2.76 (0.18 to 5.33)	4.08 (1.56 to 6.58)
Ropinirole versus pramipexole	-0.11 (-2.24 to 2.25)	0.57 (-1.70 to 2.76)	0.15 (-1.94 to 2.22)
Rotigotine versus pramipexole	0.14 (-0.97 to 0.70)	0.06 (-2.77 to 2.10)	-0.17 (-1.61 to 1.40)
Rotigotine versus ropinirole	0.28 (-2.41 to 1.98)	-0.50 (-3.01 to 2.30)	0.32 (-2.00 to 2.58)
24–28 weeks			
L-Dopa versus placebo	-2.76 (-4.77 to -0.81)	-7.26 (-10.7 to -3.86)	-9.15 (-13.2 to -4.83)
Pramipexole versus placebo	-1.67 (-2.64 to -0.72)	-4.37 (-6.16 to -2.63)	-6.05 (-8.84 to -3.19)
Ropinirole versus placebo	-2.39 (-4.71 to 0.12)	-5.08 (-7.28 to -2.85)	-6.32 (-10.4 to -2.00)
Rotigotine versus placebo	-1.70 (-2.91 to -0.45)	-3.78 (-6.20 to -1.23)	-5.35 (-9.33 to -1.43)
Pramipexole versus L-Dopa	1.09 (-0.63 to 2.83)	2.86 (0.24 to 5.51)	3.09 (-1.18 to 7.17)
Ropinirole versus L-Dopa	0.38 (-0.97 to 1.94)	2.15 (0.06 to 4.38)	2.82 (-0.80 to 6.48)
Rotigotine versus L-Dopa	1.06 (-1.23 to 3.43)	3.46 (-0.03 to 7.17)	3.78 (-2.00 to 9.40)
Ropinirole versus pramipexole	-0.72 (-2.82 to 1.64)	-0.71 (-3.15 to 1.84)	-0.25 (-4.67 to 4.34)
Rotigotine versus pramipexole	-0.03 (-1.55 to 1.54)	0.61 (-2.32 to 3.69)	0.70 (-4.07 to 5.46)
Rotigotine versus ropinirole	0.69 (-2.11 to 3.31)	1.34 (-1.94 to 4.62)	0.97 (-4.82 to 6.58)

Notes: Mean differences and 95% credible intervals between active interventions and placebo for change from baseline on UPDRS-II, UPDRS-III, and UPDRS-II + III subtotal at 11–16 weeks and at 24–28 weeks after titration. Negative mean difference indicates superiority of the active intervention.

Abbreviation: UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Table 3 Analysis of advanced Parkinson's disease population

Comparison	UPDRS-II	UPDRS-III	Off time
11–16 weeks			
Pramipexole versus placebo	-2.03 (-2.69 to -1.37)	-5.03 (-6.73 to -3.39)	-1.53 (-2.11 to -0.95)
Ropinirole versus placebo	-1.84 (-3.22 to -0.44)	-5.01 (-8.43 to -1.63)	-1.44 (-2.06 to -0.79)
Rotigotine versus placebo	-1.71 (-2.62 to -0.78)	-3.84 (-6.94 to -0.89)	-1.52 (-2.46 to -0.47)
Ropinirole versus pramipexole	0.18 (-1.27 to 1.62)	0.00 (-3.73 to 3.83)	-0.11 (-0.74 to 0.91)
Rotigotine versus pramipexole	0.32 (-0.68 to 1.35)	1.21 (-1.77 to 4.11)	-0.01 (-0.99 to 1.06)
Rotigotine versus ropinirole	0.13 (-1.51 to 1.74)	1.20 (-3.49 to 5.65)	0.06 (-1.13 to 1.19)
24–28 weeks			
Pramipexole versus placebo	-2.18 (-2.96 to -1.42)	-4.22 (-6.31 to -2.37)	-1.60 (-3.27 to -0.59)
Ropinirole versus placebo	-2.20 (-3.24 to -1.14)	-4.84 (-7.33 to -2.55)	-1.17 (-2.49 to -0.31)
Rotigotine versus placebo	-2.25 (-3.71 to -0.78)	-4.28 (-7.63 to -1.12)	-1.49 (-2.91 to -0.05)
Ropinirole versus pramipexole	0.02 (-1.29 to 1.31)	0.74 (-3.58 to 2.28)	0.45 (-0.89 to 1.59)
Rotigotine versus pramipexole	0.06 (-1.62 to 1.77)	-0.07 (-3.87 to 3.73)	0.10 (-1.68 to 1.79)
Rotigotine versus ropinirole	0.05 (-1.71 to 1.91)	0.64 (-3.41 to 4.60)	-0.33 (-1.98 to 1.42)

Notes: Mean differences and 95% credible intervals between active interventions and placebo for change from baseline on UPDRS-II, UPDRS-III, and "off time" at 11–16 weeks and 24–28 weeks after titration. Negative mean difference indicates superiority of the first intervention.

Abbreviation: UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale.



Stowe RL, Ives NJ et al. Terapia con agonistas de la dopamina en la enfermedad de Parkinson temprana¹⁵.

Los agonistas de dopamina se están utilizando cada vez más como tratamiento de primera línea para la enfermedad de Parkinson, pero se mantiene la incertidumbre acerca de su clínica relativo a la levodopa.

El presente meta-análisis tiene como objetivo cuantificar de forma más fiable los beneficios y riesgos de los agonistas de la dopamina en comparación con el placebo o levodopa en la enfermedad de Parkinson temprana.

Se hicieron búsquedas en CENTRAL (The Cochrane Library), MEDLINE, EMBASE, PubMed, LILACS y Web of Science, además de las principales revistas en el campo, libros de resúmenes, actas de congresos y listas de referencias de las publicaciones recuperadas.

Se seleccionaron ensayos randomizados que compararon un agonista de la dopamina administrada por vía oral (con o sin levodopa) versus placebo o levodopa o el placebo y la levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson temprana

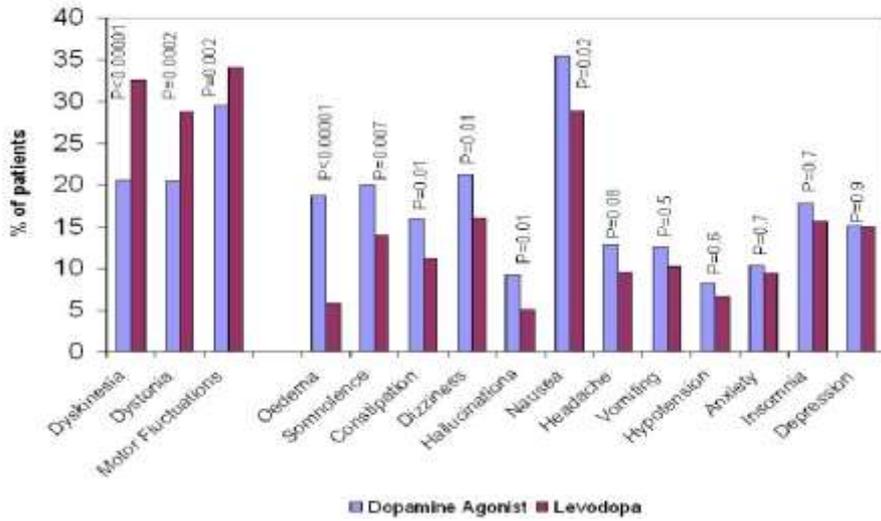
Los principales resultados fueron veintinueve ensayos elegibles, con la participación 5247 participantes, fueron identificados. Los participantes asignados al azar, un agonista de la dopamina eran menos propensos a desarrollar disquinesia (odds ratio (OR) 0,51, 95% intervalo de confianza (IC) 0,43 a 0,59; $p < 0,00001$), distonía (OR 0,64, IC 95% 0,51 a 0,81; $p = 0,0002$) y fluctuaciones motoras (OR 0,75; IC del 95%: 0,63 a 0,90; $p = 0,002$) que los participantes tratados con levodopa. Sin embargo, los efectos secundarios "no motores", incluyendo edema (OR 3,68; IC del 95% 2,62 a la 5,18; $p < 0,00001$), somnolencia (OR 1,49; IC del 95%: 1,12 a la 2,00; $p = 0,007$), estreñimiento (OR 1,59; IC del 95%: 01/11 a 02/28; $p = 0,01$), mareos (OR 1,45; IC del 95%: 1,09 a 1,92; $P = 0,01$), alucinaciones (OR 1,69; IC del 95%: 1,13 a 2,52; $p = 0,01$) y náuseas (OR 1,32, IC del 95% 1,05 a 1,66; $P = 0,02$) aumentaron en los participantes tratados con agonistas (en comparación con los participantes tratados con levodopa). Los participantes tratados con agonistas también fueron significativamente más propensos de interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos (OR 2,49; IC del 95% 2,08 a 2,98; $p < 0,00001$). Finalmente, el control sintomático de la enfermedad de Parkinson fue mejor con la levodopa que con los agonistas, pero los datos se informaron de manera inconsistente e incompleta para el meta-análisis

Los autores concluyeron que el meta-análisis confirma que las complicaciones motoras se reducen con los agonistas dopaminérgicos en comparación con la levodopa, pero también establece que otros importantes efectos secundarios se incrementan y el control de los síntomas es más pobre con los agonistas. Se necesitan ensayos comparativos más largos y a largo plazo que evalúen la calidad de vida evaluada por el paciente para evaluar con mayor fiabilidad el equilibrio de los beneficios y los riesgos de los agonistas dopaminérgicos en comparación con la levodopa.

¹⁵ Stowe RL, Ives NJ, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. Base de Datos Cochrane Syst Rev. 2008. Fecha de acceso febrero 2017.

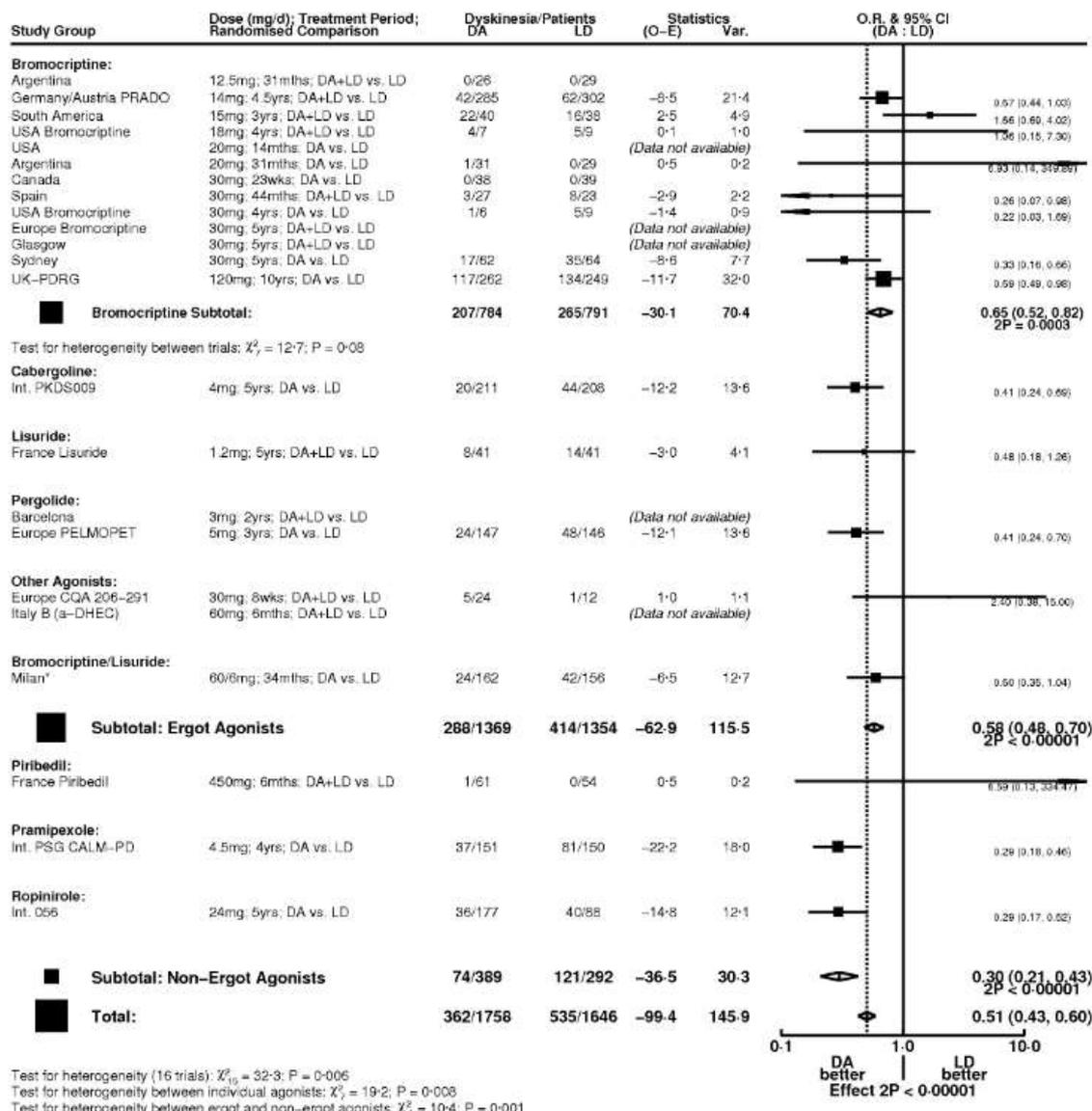


Additional Figure 2: Incidence of adverse effects in Parkinson's disease for trials of DA (+/- LD) vs. LD





Additional Figure 3: Dyskinesia with trials stratified by individual agonist and by ergot vs. non-ergot agonists



Efecto a largo plazo cuando se inicia pramipexol vs levodopa en la enfermedad de Parkinson temprana¹⁶.

El objetivo fue comparar los resultados a largo plazo de los pacientes tratados inicialmente con dihidrocloruro de pramipexol con los sujetos tratados inicialmente con levodopa del ensayo de comparación del agonista pramipexol con levodopa en las complicaciones motoras de la enfermedad de Parkinson (CALM-PD). Hasta 2 años de seguimiento extendido abierto de los sujetos de CALM-PD.

Los pacientes con enfermedad de Parkinson temprana (N = 301) que requiere terapia dopaminérgica a tratar las discapacidades emergentes se inscribieron entre octubre de 1996 y agosto de 1997, un subconjunto de los cuales consintió en seguimiento prolongado hasta agosto de 2003 (n = 222). En clínicas de trastornos del movimiento académico en 22 sitios en los Estados Unidos y Canadá.

¹⁶ Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. Arch Neurol. 2009 May; 66 (5):563-70. Fecha de acceso enero 2017.



Los sujetos de la intervención fueron aleatorizados para recibir tratamiento inicial con pramipexol ($n = 151$) o levodopa ($n = 150$). Se permitió a los investigadores a añadir levodopa (open-label) u otros medicamentos antiparkinsonianos para el tratamiento de la discapacidad permanente o emergente.

La variable de resultado primario fue el promedio ponderado en el tiempo de las puntuaciones de discapacidad auto-reportados en el estado "on" y "off", medidos por la Escala de actividades de la vida diaria Schwab y England en la visita final. Los resultados secundarios incluyeron la puntuación de la Escala de Valoración Unificada de la Enfermedad de Parkinson, la presencia y gravedad de las complicaciones motoras dopaminérgicas, puntuaciones de la escala de calidad de vida, la puntuación de la Escala de Depresión Geriátrica, la puntuación de la escala de somnolencia de Epworth, y los eventos adversos.

Los principales resultados después de una media (DE) de seguimiento de 6,0 (0,2) años, con una media (SD) de auto-reporte ponderados de Schwab y England de las actividades de la vida diaria eran similares en el grupo de pramipexol inicial (79,9 [16,2]) y levodopa inicial (82,5 [14,6]) ($p = 0,19$). Las complicaciones motoras dopaminérgicas (wearing off, efecto on-off, o disquinesias) fueron más frecuentes en el grupo de levodopa inicial (68,4%) que en el grupo de pramipexol inicial (50,0%) ($p = 0,002$), aunque las disquinesias incapacitantes fueron poco frecuentes en ambos grupos. La puntuación media (DE) en la Escala de Somnolencia de Epworth fue significativamente mayor en el grupo de pramipexol inicial (11,3 [5,8]) que en el grupo levodopa inicial (8,6 [4,7]) ($p < 0,001$). La media (SD) de los cambios desde el inicio en la puntuación total de la Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson no difirió significativamente entre el pramipexol inicial (2,4 [17,4]) y levodopa inicial (0,5 [17,1]) grupos ($p = 0,11$).

Se concluyó que las políticas de pramipexol inicial y el uso inicial de levodopa seguida por el uso abierto (open-label) de levodopa produjeron una discapacidad auto-reportado a los 6 años después de la aleatorización. Se observaron diferencias persistentes en favor del pramipexol inicial en las tasas de complicaciones motoras dopaminérgicas, con somnolencia menos grave favoreciendo la levodopa inicial.

Table 3. Subject Outcomes at the Final Visit^a

Outcome	Initial Pramipexole Treatment (n=108)	Initial Levodopa Treatment (n=114)	Treatment Effect (95% CI)	P Value
Self-reported disability by S/E ADL Scale score, mean (SD)				
Direct method	79.8 (15.4)	81.8 (14.9)	2.0 (-2.1 to 6.1)	.34
Indirect method	79.9 (16.2)	82.5 (14.6)	2.8 (-1.4 to 7.0)	.19
"On" state	82.8 (14.9)	84.8 (13.6)	2.4 (-1.5 to 6.2)	.23
"Off" state	65.8 (21.5)	72.0 (17.8)	5.7 (-1.0 to 12.4)	.09
Dopaminergic complications				
Any, No. (%) ^b	54 (50.0)	78 (68.4)	2.48 (1.39 to 4.44)	.002
Dyskinesias, No. (%)	22 (20.4)	42 (36.8)	2.56 (1.35 to 4.84)	.004
Wearing off, No. (%)	48 (44.4)	67 (58.8)	2.11 (1.19 to 3.71)	.01
Freezing, No. (%)	35 (34.7)	28 (26.2)	0.72 (0.39 to 1.35)	.30
Lang-Fahn ADL dyskinesia scale score, mean (SD)	1.1 (2.9)	1.3 (3.2)	0.7 (0.0 to 1.5)	.06
% of waking day in "on" state, mean (SD)	85.6 (21.2)	83.9 (17.8)	-3.2 (-8.4 to 2.1)	.24
UPDRS score change from baseline visit, mean (SD)				
Total	2.4 (17.4)	0.5 (17.1)	-3.8 (-8.3 to 0.8)	.11
Mental	0.9 (2.1)	1.1 (2.1)	0.0 (-0.6 to 0.6)	.95
ADL	1.0 (6.2)	0.9 (5.2)	-1.3 (-2.7 to 0.1)	.07
Motor	1.0 (12.2)	-1.2 (12.9)	-2.7 (-5.9 to 0.6)	.10
Nonmotor outcomes				
MMSE score change from baseline visit, mean (SD)	-1.1 (4.0)	-1.3 (3.9)	0.2 (-0.9 to 1.3)	.77
ESS score, mean (SD)	11.3 (5.8)	8.6 (4.7)	-2.5 (-4.0 to -1.1)	<.001
ESS score ≥ 10 , No. (%)	58 (57.4)	38 (35.2)	0.39 (0.22 to 0.70)	.002
Geriatric Depression Scale score, mean (SD)	3.3 (3.2)	3.1 (3.4)	-0.1 (-1.0 to 0.9)	.89
Edema, No. (%)	29 (27.1)	16 (14.4)	0.48 (0.24 to 0.98)	.04
Edema that interferes with function, No. (%)	5 (4.6)	5 (4.4)	0.93 (0.25 to 3.47)	.92
Quality of life				
PDQUALIF total score change from baseline visit, mean (SD)	7.1 (12.0)	8.6 (10.5)	-0.2 (-3.3 to 2.9)	.90
EuroQol VAS score change from baseline visit, mean (SD)	-4.5 (17.7)	-5.6 (16.1)	-0.7 (-5.2 to 3.8)	.76
EQ-5D score change from baseline visit, mean (SD)	-0.08 (0.25)	-0.07 (0.22)	0.04 (-0.02 to 0.11)	.15
SF-12 physical component summary score, mean (SD)	37.4 (9.7)	38.7 (9.2)	-0.2 (-2.8 to 2.4)	.90
SF-12 mental component summary score, mean (SD)	43.2 (8.5)	42.2 (9.9)	-1.9 (-4.5 to 0.8)	.17

Abbreviations: ADL, activities of daily living; CI, confidence interval; ESS, Epworth Sleepiness Scale; MMSE, Mini-Mental State Examination; PDQUALIF, Parkinson Disease Quality-of-Life Scale; S/E, Schwab and England; SF-12, 12-Item Short Form Health Survey; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; VAS, visual analog scale.

^a For continuous outcomes, the treatment effect is expressed as the group difference in adjusted mean response (levodopa minus pramipexole) derived from an analysis of covariance model; for dichotomous outcomes, the treatment effect is expressed as the adjusted odds ratio (levodopa to pramipexole) derived from a logistic regression model. See text for details.

^b Includes wearing off, on-off effects, or dyskinesias.



Márquez Maribel et al. Una revisión sistemática y comparación de tratamiento mixto de la monoterapia en la enfermedad de Parkinson temprana: Implicaciones para América Latina¹⁷.

La enfermedad de Parkinson (DP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común. No hay ensayos clínicos que comparen todas las terapias farmacológicas disponibles para el tratamiento de la EP temprana. El objetivo de esta revisión es analizar indirectamente la eficacia de los fármacos antiparkinsonianos actualmente disponibles en América Latina. Se realizó una revisión sistemática de los ensayos aleatorios controlados con placebo que compararon la monoterapia con antiparkinson (levodopa, pramipexol, rasagilina o selegilina) en pacientes con EP en estadios I a III de Hoehn y Yahr publicados entre enero de 1994 y mayo de 2014. El resultado primario fue la media (UPDRS) I, II y III. Se realizó un análisis de comparación de tratamiento mixto (comparaciones indirectas) a través de un modelo de efectos aleatorios. Levodopa demostró los mayores efectos en términos de mejora de la puntuación UPDRS tanto desde la línea de base y cuando se compara con otros tratamientos. Levodopa mostró una probabilidad del 60,1% de otorgar la mayor reducción en las UPDRS I, II y III.

Se identificaron un total de 1062 publicaciones a través del protocolo de búsqueda de bases de datos. Después de la revisión de la primera ronda, sólo quedaron 22 y se leyeron en texto completo. Sólo cinco estudios cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio. Para el análisis se incluyeron ECAs que usaron levodopa, pramipexol, rasagilina, selegilina y rotigotina. Sin embargo, los estudios con rotigotina se excluyeron posteriormente debido al incumplimiento de los criterios establecidos.

El primer análisis se basó en cinco ensayos aleatorios controlados con placebo, que investigaron los efectos de la levodopa, pramipexol, rasagilina y selegilina. Todos los ECA eran doble ciego. Un total de 1532 pacientes fueron analizados con una edad media de 62. El estudio con pramipexol sólo incluyó pacientes en H & Y etapas I y II. Los estudios en los que se analizó el uso de levodopa / carbidopa y rasagilina tenían dos o tres brazos de tratamiento, incluyendo un grupo de control y diferentes grupos de dosis. Se encontró una heterogeneidad significativa del 61%, apoyando la elección de un modelo de efectos aleatorios.

Los pacientes tratados con levodopa tuvieron la mayor mejoría en términos de puntuación de UPDRS desde la línea de base en comparación con otras opciones farmacológicas en monoterapia. Levodopa demostró una mejora media de la UPDRS de 7 puntos en comparación con placebo. Por otro lado, la levodopa también mostró una mejoría en comparación con otros tratamientos antiparkinsonianos. Una clasificación de los comparadores se realizó en términos de mejor tratamiento. La probabilidad de que la levodopa otorgara la mayor reducción en la puntuación UPDRS (parte I, II y III) fue del 60,1%.

Los autores concluyeron que levodopa demostró tener una mayor reducción en las puntuaciones de la parte I, II y III de la UPDRS en comparación con placebo, pramipexol, rasagilina y selegilina cuando se usó como monoterapia. Hasta donde sabemos, esta es la primera revisión sistemática que compara la eficacia de los fármacos antiparkinsonianos disponibles en América Latina para el tratamiento de pacientes con EP temprana.

¹⁷ Maribel Márquez-Cruz MSc, Juan Pablo Díaz-Martínez MSc et al. A systematic review and mixed treatment comparison of monotherapy in early Parkinson's disease: implications for Latin America. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, DOI:10.1586/14737167.2016.1135740. Fecha de acceso enero 2017.

**Table 1.** Main characteristics of the Randomized Controlled Trials included in the study.

Study	Comparator	Sample size	Total daily dose (mg)	Diagnosis	Mean age (range)	Hoehn and Yahr	UPDRS	Mean UPDRS at baseline	Change in UPDRS versus Comparator or Mean (SD)	Change in UPDRS versus Placebo Mean (SD)
Fahn, 2004 (ELLDOPA)	Levodopa/ carbidopa	361	150/37.5, 300/75, 600/150	Early PD	64.9 (>30)	≤ III	I, II, III	27.49	0.79 (6.91)	7.8 (9)
Schapira, 2013 (PROUD)	Pramipexole	535	1.5	Early PD	62.1 (30-79)	I-III	I, II, III	24.2	-0.5 (8.72)	4.3 (8.49)
Parkinson Study Group, 2002 (TEMPO)	Rasagiline	404	1, 2	Early PD	60.5 (>35)	≤ III	I, II, III	25.3	0.1 (6.8)	0.7 (5.8)
Stern, 2004	Rasagiline	56	1, 2, 4	Early PD	61.5 (40-75)	≤ III	I, II, III	19.76	-2.97(5.23)	-0.5 (2.88)
Pålhagen, 1998	Selegiline	157	10	De novo PD	63.3 (<75)	≤ III	I, I, III	23.6	-1.9 (6.3)	3.5 (6.4)

PD. Parkinson's disease. UPDRS. Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Table 2. Indirect Comparisons

Treatment Comparison	Mean difference in UPDRS scores	95% Credible Interval
Placebo versus Levodopa	7	(0.14 to 14)
Pramipexole versus Levodopa	2.2	(-7.5 to 12)
Rasagiline versus Levodopa	3.5	(-4.8 to 12)
Selegiline versus Levodopa	1.6	(-8.3 to 12)

Table 3. Available anti-parkinsonian formulary drugs in Latin America.

	Levodopa/ carbidopa	Pramipexol	Rasagiline	Selegiline
Mexico	X	X	X	NA
Costa Rica	X	NA	NA	NA
Argentina	X	NA	NA	NA
Venezuela	X	NA	NA	NA
Colombia	NA	X	NA	NA

NA: not available. Information was obtained from the Department of Public Health of each country.

Stowe R, Ives N et al. Meta-análisis de la eficacia comparativa y la seguridad del tratamiento adyuvante a la levodopa en la enfermedad de Parkinson tardía¹⁸.

Levodopa inicialmente proporciona un buen control sintomático de los síntomas de la enfermedad de Parkinson, pero las complicaciones motoras a menudo se desarrollan después de su uso por un largo tiempo. Otras clases de fármacos antiparkinsonianos, incluyendo agonistas de la dopamina, inhibidores transferasa de la catecol-o-metilo, o inhibidores de la monoamino oxidasa de tipo B se añaden luego como adyuvante de la terapia. Este meta-análisis evalúa los beneficios y riesgos comparativos de estos agentes

¹⁸ Stowe R, Ives N et al. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. *Mov Disorders*. 2011 Mar; 26 (4): 587-98. doi: 10.1002 / mds.23517. Epub 2011 MAR 2. Fecha de acceso febrero 2017



como tratamiento adyuvante en pacientes con enfermedad de Parkinson con complicaciones motoras.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura desde 1966 hasta finales de junio de 2010 para identificar ensayos aleatorios con un agonista de la dopamina, inhibidor de la catecol-o-metilo, o de la monoamino oxidasa tipo B en comparación con el placebo, como adyuvante a la terapia con levodopa.

Los principales resultados se incluyeron cuarenta y cinco ensayos que incluían a cerca de 9.000 participantes. El meta-análisis confirma los informes de los ensayos individuales que compararon con el placebo, la terapia adyuvante reduce significativamente off-time y la dosis de levodopa, con la mejora de las puntuaciones de gravedad de los síntomas (por ejemplo, Unified Parkinson's Disease Rating Scale). Sin embargo, la disquinesia y numerosos otros efectos secundarios se incrementan con la terapia adyuvante. Se han realizado pocas comparaciones aleatorias entre los fármacos, pero las comparaciones indirectas sugieren que el tratamiento con agonistas de la dopamina puede ser más eficaz que el inhibidor de la catecol-o-metilo transferasa y el inhibidor de la monoamino oxidasa tipo B, que tienen una eficacia comparable.

Para la disquinesia, no hubo diferencias entre MAOBI y placebo (OR 0,9, IC 0,5-1,8; P = 0,9), pero tanto para el agonista dopaminérgico (OR 2,7, IC 2,3-3,1, P <0,001) como para el COMTI (OR 2,5, IC 3,0, P <0,001), la frecuencia de disquinesia aumentó significativamente con la terapia adyuvante. El riesgo de disquinesia fue mayor con pergolida y ropinirol que con pramipexol, rotigotina, bromocriptina y cabergolina (p = 0,005).

Este meta-análisis destaca la necesidad de ensayos randomizados directos cabeza a cabeza para evaluar el impacto de la terapia adyuvante sobre la calidad de vida de los pacientes y los resultados económicos de salud.

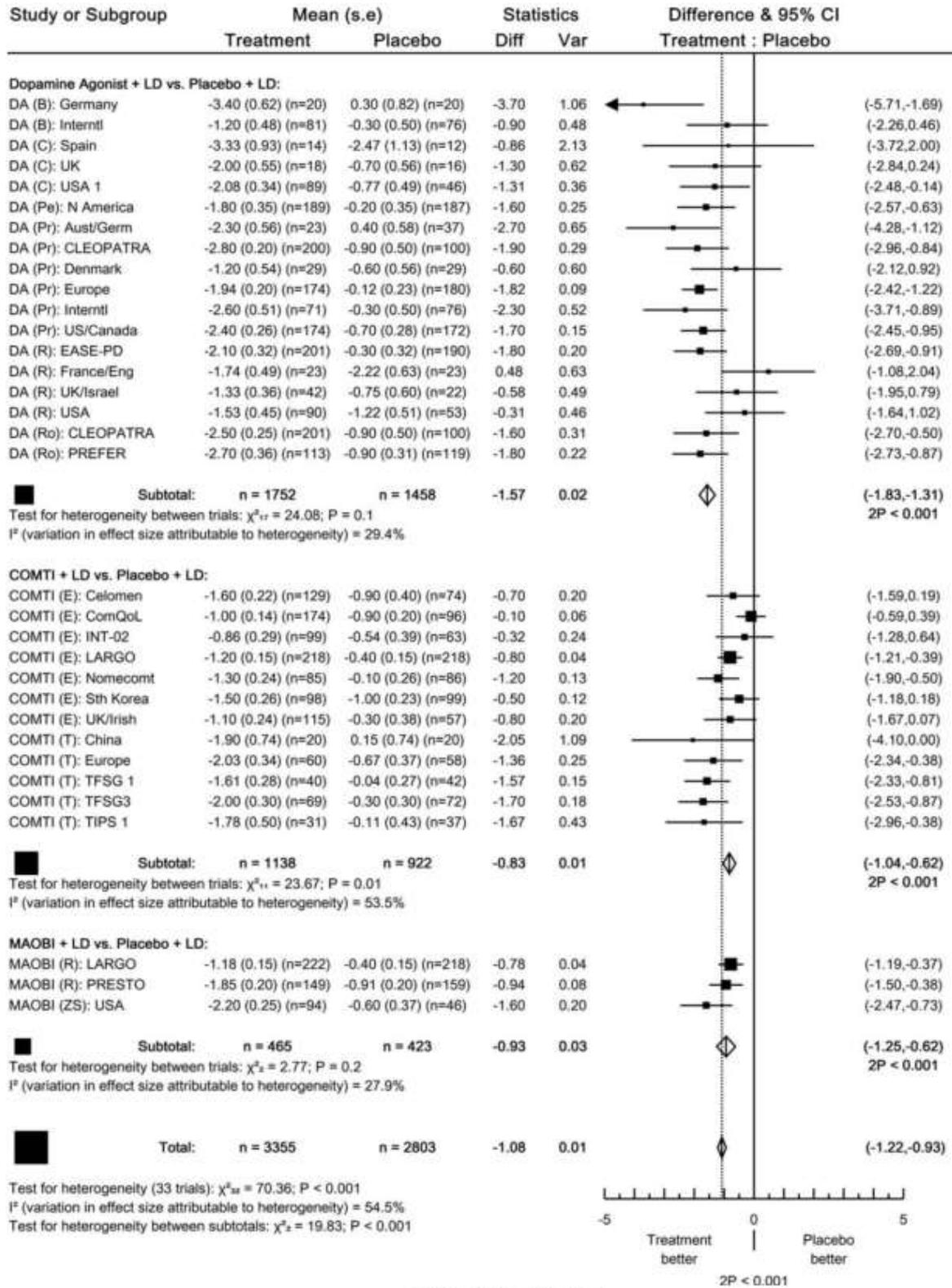


FIG. 1. Off-time reduction

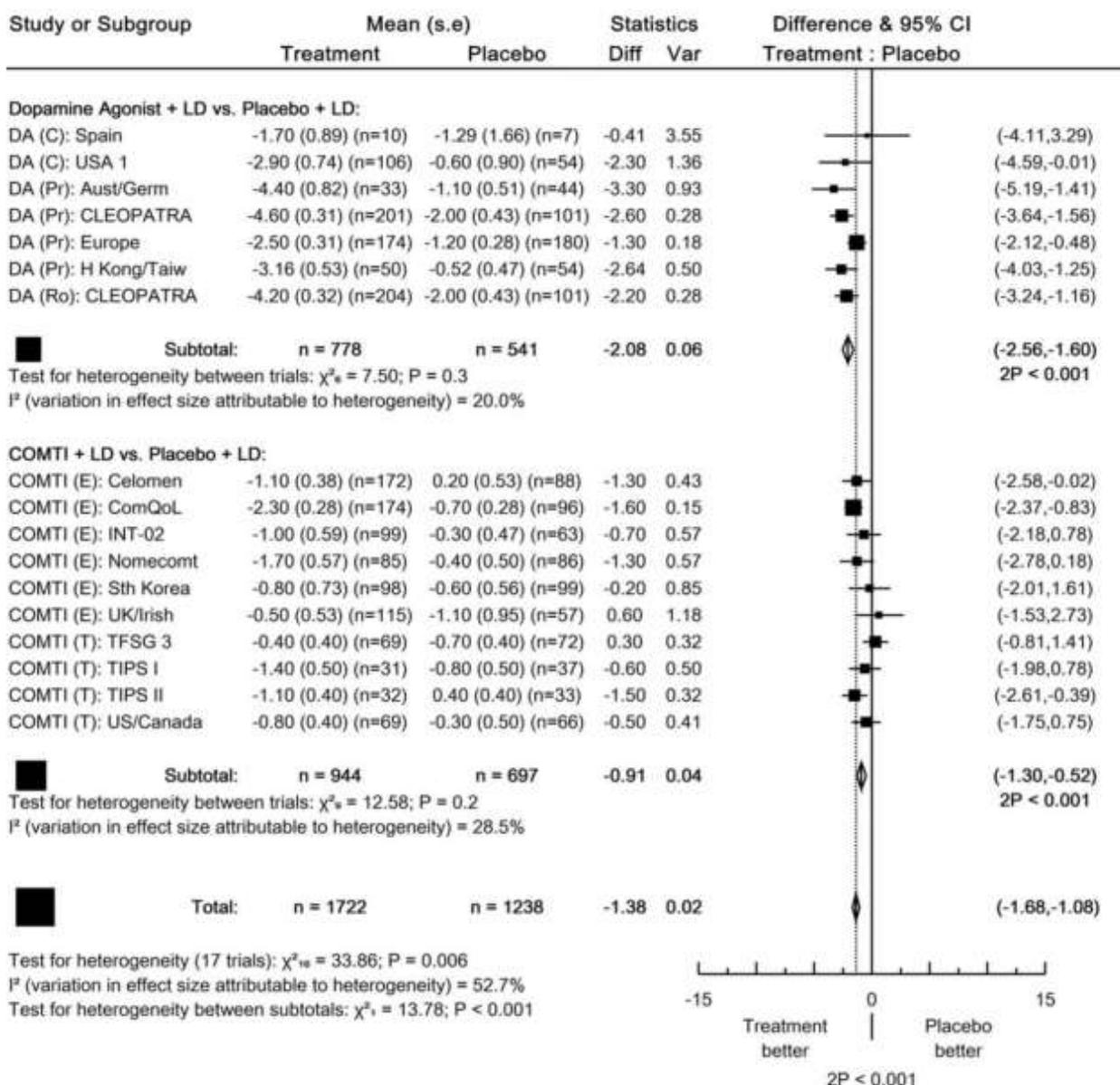


FIG. 3. UPDRS activities of daily living score.

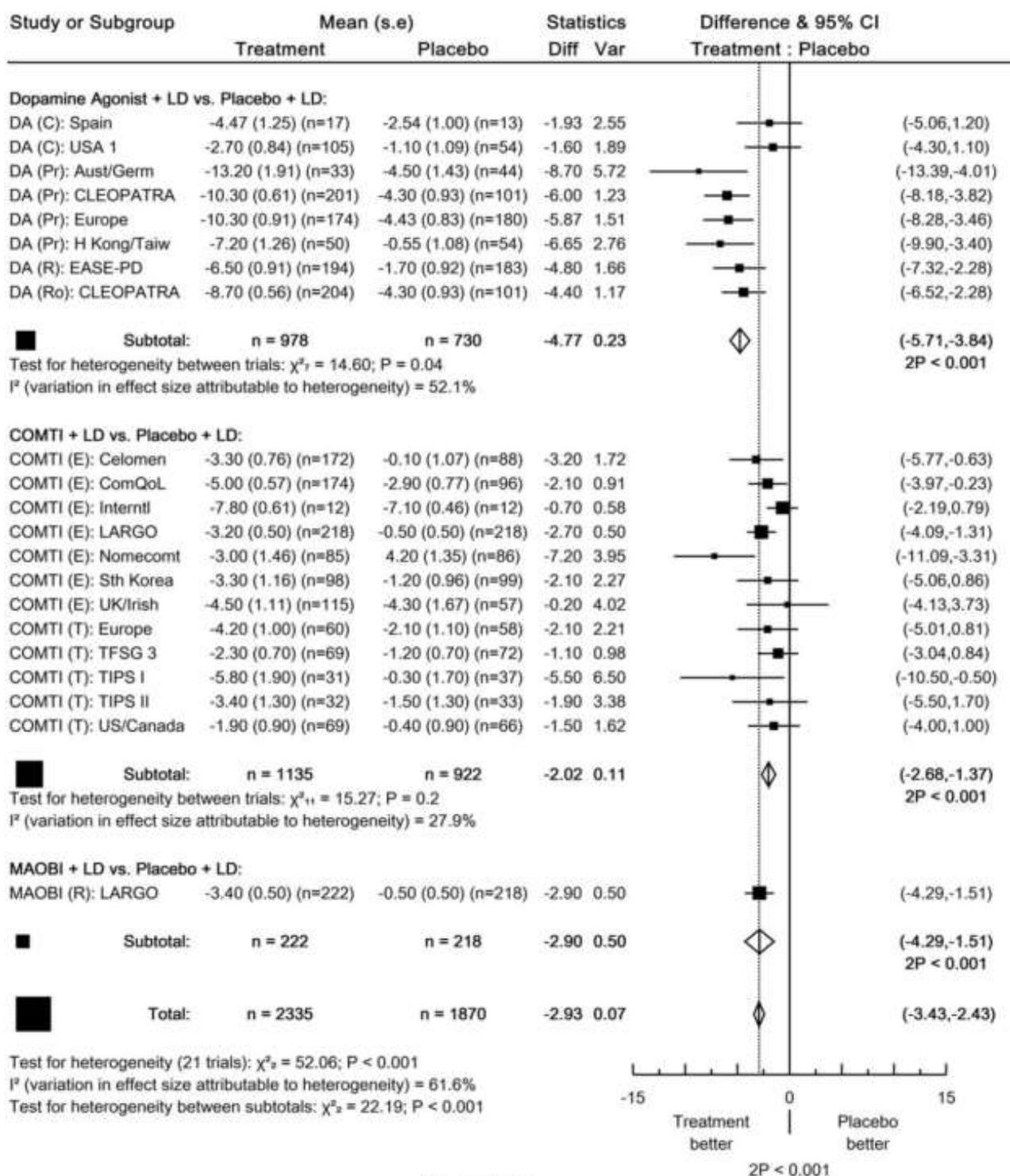


FIG. 4. UPDRS motor score.

VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

Tran T, et al. Los riesgos de la regurgitación de la válvula cardíaca y la insuficiencia cardíaca asociada con Ergot y no-Ergot antagonista de la dopamina uso en pacientes con la enfermedad de Parkinson: Revisión Sistemática de los estudios observacionales¹⁹.

¹⁹ Tran T, Brophy JM, Suissa S, Renoux C Risks of Cardiac Valve Regurgitation and Heart Failure Associated with Ergot-and Non-Ergot-Derived Dopamine Agonist Use in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review of Observational Studies. *Drugs SNC*. 2015 Dec; 29 (12): 985-98. doi: 10.1007 / s40263-015-0293-4. Fecha de acceso febrero 2017



Los agonistas de la dopamina (DAS) se utilizan comúnmente en la terapia de la enfermedad de Parkinson (PD). Sin embargo, varios estudios observacionales han sugerido una posible asociación entre el DAS y los eventos adversos cardíacos específicos.

El objetivo de este estudio fue examinar sistemáticamente y resumir la evidencia epidemiológica disponible sobre la relación entre el uso del DAS Ergot y No-Ergot derivados y el riesgo de enfermedad cardíaca valvular, específicamente regurgitación de la válvula cardíaca (CVR) y la insuficiencia cardíaca (IC) en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Se buscó en las bases de datos MEDLINE / PubMed y EMBASE para todos los artículos relevantes publicados antes de febrero de 2015. Los estudios eran elegibles si cumplen los siguientes criterios de inclusión: la exposición a cualquier presentación DAS Ergot y No-Ergot derivados, aprobado de los datos originales, la inclusión de un grupo no expuesto de referencia, y la enfermedad cardíaca valvular o insuficiencia cardíaca como el resultado primario de interés.

Los principales resultados se identificaron trece publicaciones para CVR (dos casos y controles anidados, una cohorte y diez estudios transversales). En comparación con el DAs no-Ergot u otros fármacos antiparkinsonianos, la exposición a los DA Ergot derivados de pergolida y cabergolina se asoció con un mayor riesgo de CVR entre los pacientes con EP, las relaciones de tasas de incidencia (IRR) de los estudios de casos y controles anidados y de cohortes oscilaron entre 2.00 a 7.10 y 4,58 a 4,90, respectivamente. La mayor duración del tratamiento y la mayor dosis de estas DAS también se asocian con un riesgo más alto de la CVR. El riesgo de IC fue estimado en tres estudios de casos y controles anidados y un estudio de cohortes. El uso de cabergolina (rango IRR 1,30 a 2,39) y el pramipexol DA no-Ergot derivado (rango IRR 1,40 a 1,81) se asoció con un mayor riesgo de IC en los pacientes con EP. La pergolida también puede estar asociada con un mayor riesgo de IC.

Se concluyó que a pesar de los enfoques metodológicos heterogéneos de los estudios incluidos, existe una fuerte evidencia de que el tratamiento con pergolida y cabergolina está asociado con un mayor riesgo de CVR y una evidencia moderada de que el tratamiento con pramipexol y cabergolina está asociado con un mayor riesgo de IC en pacientes con enfermedad de Parkinson.

**Table 2** Frequency of moderate to severe cardiac valve regurgitation in patients with Parkinson's disease in the 13 studies included in the systematic review and summary of the reported findings

Study	Ergot-derived DA			Non-ergot-derived DA ^a	Other anti-parkinsonian drugs or untreated PD patients	Untreated healthy controls
	Pergolide	Cabergoline	Bromocriptine			
Nested case-control studies						
Schade et al. [15]	6/32	6/40	0/19	0/46		19/549
Trifiro et al. [16]	4/166	15/532	1/48	14/1761		39/4651
Cohort study						
Zadikoff et al. [17]	0/30					129/11,760
	Combination with levodopa: 12/807					
Cross-sectional studies						
Van Camp et al. [18]	26/78			0/18		
Peralta et al. [19]	9/29	6/13		9/33		6/49
Yamamoto et al. [20]	19/66 (low dose)	11/16		4/16	15/85	
Corvol et al. [21]	15/86				2/47 ^b	
Junghanns et al. [22]	11/49 (25 pergolide, 24 cabergoline)			1/36		0/38
Nagai et al. [23]	12/21	8/18			10/35	
Rasmussen et al. [24]	2/29	14/56		2/53		
Yamashiro et al. [25]	23/194	36/153	3/28	8/83	6/79	
Tan et al. [26]	8/21		9/72		5/47	
Watanabe et al. [27]	6/25				0/25	1/30
Total	136/1559 (8.7 %)	96/828 (11.6 %)	13/167 (7.8 %)	38/2046 (1.9 %)	225/17,278 (1.3 %)	7/117 (6.0 %)
	Pergolide and cabergoline: 249/2387 (9.7 %)					
532 cardiac valve regurgitation 21,995 individuals						

DA dopamine agonists, PD Parkinson's disease

^a Individual information on non-ergot dopamine agonists pramipexole, ropinirole, or talipexole is combined in this treatment group^b Comparison group: not treated with pergolide**Table 4** Frequency of dopamine agonists exposure in cases and controls in the nested case-control studies and frequency of heart failure in the exposed and unexposed group in the cohort study

Study	Ergot-derived DA			Non-ergot-derived DA		Other anti-parkinsonian drugs or untreated PD patients
	Pergolide	Cabergoline	Bromocriptine	Pramipexole	Ropinirole	
Current drug use						
Mokhles et al. [30]						Reference: levodopa
518 cases	11	15	2	31	18	329
38,641 controls	663	1159	155	1806	1720	22,705
Renoux et al. [12]			Other DAs:			Reference: non-use of the different DAs
783 cases	32	36	11	32	40	
7454 controls	261	217	85	211	385	
Hsieh and Hsiao [31]						Reference: non-DA treatment
1707 cases	33	2	45	28	46	
3414 controls	47	5	60	42	69	
Zadikoff et al. [17]	3/29					752/11,029
	Combination with levodopa: 58/768					
Total exposed	1844	1434	358	2150	2278	
Events exposed:	137	53	58	91	104	
3821 heart failure 64,343 individuals						

DA dopamine agonist, PD Parkinson's disease



Stowe R, Ives N et al. Meta-análisis de la eficacia comparativa y la seguridad del tratamiento adyuvante a la levodopa en la enfermedad de Parkinson tardía²⁰. Incidencia general de los efectos secundarios.

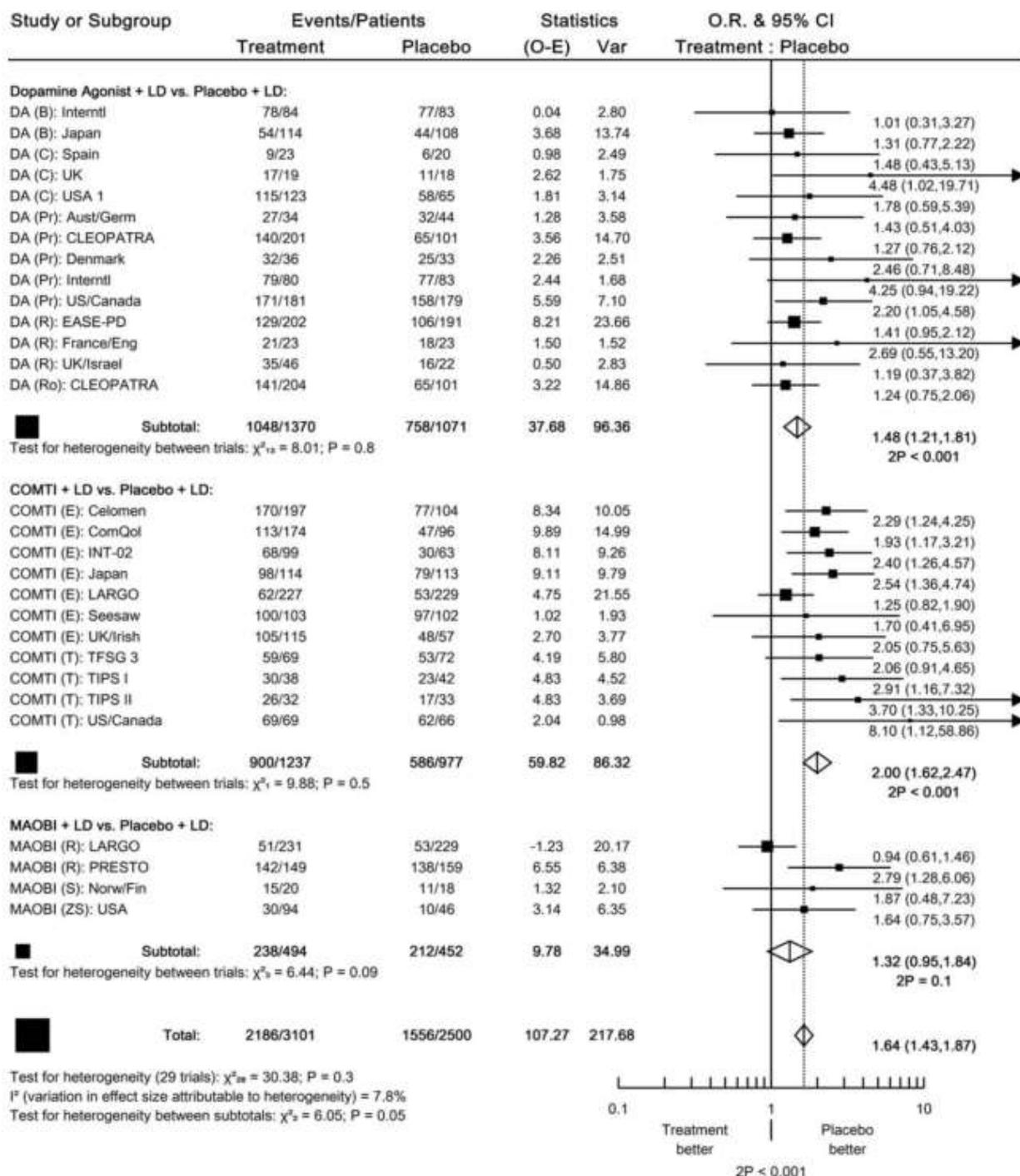


FIG. 5. Overall incidence of side effects.

²⁰ Stowe R , Ives N et al. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. Mov Disorders. 2011 Mar; 26 (4): 587-98. doi: 10.1002 / mds.23517. Epub 2011 MAR 2. Fecha de acceso febrero 2017



BNF

Pramipexol: Efectos Secundarios²¹

Náuseas, estreñimiento, vómitos, cambios de peso, disminución del apetito, hipotensión (incluyendo hipotensión postural), edema periférico, mareos, discinesia, hipercinesia, somnolencia (incluyendo episodios de sueño repentino), dolor de cabeza, trastornos del sueño, confusión, alucinaciones, agitación, visuales Perturbaciones; *con* menor frecuencia hipo, insuficiencia cardíaca, síncope, neumonía, disnea, atracones de comida, comportamiento compulsivo, amnesia, delirio, paranoia, prurito, rash.

Selegilina: Efectos Secundarios²²

Común/muy Común: Artralgia, bradicardia, confusión, estreñimiento, diarrea, mareos, sequedad de boca, fatiga pérdida de cabello, dolor de cabeza, hipertensión, hipotensión, trastornos del equilibrio, úlceras en la boca, trastornos del movimiento, calambres musculares, mialgias, miopatía, congestión nasal, náuseas, psicosis, trastornos del sueño, estomatitis, temblor.

Poco común: Edema de tobillo, ansiedad, arritmias, visión borrosa, disnea, leucopenia, pérdida de apetito, palpitaciones, hipotensión postural, reacciones de la piel, taquicardia supraventricular, trombocitopenia.

AEMPS

Pramipexol²³: Cabe esperar las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con pramipexol: sueños anormales, amnesia, síntomas de comportamiento de trastornos de control de los impulsos y compulsiones, como ingesta compulsiva, compras compulsivas, hipersexualidad y ludopatía; insuficiencia cardíaca, confusión, estreñimiento, delirio, mareo, discinesia, disnea, fatiga, alucinaciones, dolor de cabeza, hipo, hipercinesia, hiperfagia, hipotensión, insomnio, trastornos de la libido, náuseas, paranoia; edema periférico, prurito, exantema y otras manifestaciones de hipersensibilidad; inquietud, somnolencia, episodios de sueño repentino, síncope, discapacidad visual incluida la diplopía, visión borrosa y disminución de la agudeza visual, vómitos, disminución de peso incluyendo la disminución del apetito, aumento de peso.

Tabla 1: Enfermedad de Parkinson

Clasificación por órganos o sistemas	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
Poco Frecuentes	neumonía
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	sueños anormales, síntomas conductuales de trastornos de control de los impulsos, estado de confusión, alucinaciones, insomnio.
Poco frecuentes	Ingesta compulsiva, compra compulsiva, delirio, hiperfagia, hipersexualidad, trastorno de la libido, paranoia, ludopatía, inquietud.
Frecuencia no conocida	ingesta compulsiva, hiperfagia

²¹ BNF. Formulario nacional Británico. Pramipexol. Fecha de acceso enero 2017.

²² BNF. Formulario nacional Británico. Selegilina. Fecha de acceso enero 2017

²³ AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios Pramipexol. Fecha de acceso enero 2017.



Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	mareo, discinesia, somnolencia
Frecuentes	cefalea
Poco frecuentes	amnesia, hipercinesia, episodios de sueño repentino, síncope
Trastornos oculares	
Frecuentes	alteraciones visuales incluyendo diplopía, visión borrosa y la reducción de la agudeza visual
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	insuficiencia cardíaca ¹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Disnea, hipo
Trastornos vasculares	
Frecuentes	hipotensión
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	náuseas
Frecuentes	estreñimiento, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	hipersensibilidad, prurito, exantema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	fatiga, edema periférico

Selegilina²⁴ Las reacciones adversas se muestran:

- Trastornos del sistema nervioso:
 - Frecuentes: mareo, cefalea, movimientos anormales (como discinesia), vértigo
 - Poco frecuentes: trastorno leve y transitorio del sueño
 - Raras: agitación
- Trastornos gastrointestinales
 - Frecuentes: náuseas
 - Poco frecuentes: boca seca
- Trastornos renales y urinarios
 - Raras: dificultad para orinar
 - Frecuencia no conocida: retención urinaria
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
 - Rara: Reacción cutánea
- Trastornos cardíacos
 - Frecuentes: bradicardia
 - Poco frecuentes: taquicardia supraventricular
 - Raras: arritmias cardíacas
- Trastornos vasculares
 - Rara: hipotensión postural
- Investigaciones
 - Frecuente: enzimas hepáticas levemente elevadas
- Trastornos psiquiátricos
 - Frecuentes: confusión, alucinaciones
 - Poco frecuente: cambio de estado de ánimo

²⁴ AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Selegilina. Fecha de acceso enero 2017.



Frecuencia no conocida: hipersexualidad, trastorno de control de los impulsos y compulsiones*

* En pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas de la dopamina u otros tratamientos dopaminérgicos como selegilina se han descrito trastornos del control de los impulsos como juego patológico, libido aumentada, hipersexualidad, atracones, compra compulsiva y otras actividades compulsivas o repetitivas.

– En combinación con levodopa:

Debido a que la selegilina potencia el efecto de la levodopa, la terapia combinada puede aumentar las reacciones adversas de la levodopa (inquietud, hipercinesis, movimientos anormales, agitación, confusión, alucinación, hipotensión postural, arritmias cardíacas); la levodopa debería administrarse normalmente en asociación con un inhibidor de la descarboxilasa periférica). La terapia combinada con selegilina permite una reducción de la dosis de levodopa (hasta el 30%).

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

7.1 Costo

– El costo remitido por Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas se detalla en el siguiente cuadro:

Denominación Común Internacional (DCI) ²	Forma Farmacéutica	Concentración ^{1/3}	Vía de Administración	Dosis Diaria ³	Costo Diario ⁴	Duración de Tratamiento ⁵	Costo del Tratamiento ⁶
PRAMIPEXOL	Tab.	0.25	V.O.	0.75-1mg	1,06	Crónico	
PRAMIPEXOL	Tab.	1mg	V.O.	De: 1-3 mg	2,94		Crónico

– El costo remitido por ESSALUD se detalla en el siguiente cuadro:

Denominación Común Internacional (DCI) ¹	Forma Farmacéutica	Concentración	Vía de Administración	Dosis Diaria ²	Costo Diario ³	Duración de Tratamiento ⁴	Costo del Tratamiento ⁵
SELEGILINA CLORHIDRATO	Tableta	5 mg	ORAL	5mg 2 veces al día	1.00	Crónico	Sin referencia



- Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS – DIGEMID se detalla en el siguiente cuadro:

Medicamento	Coste/unidad (S/)	Coste/tratamiento mensual (S/)
Pramipexol 0.25mg tableta tres veces al día	1.30 ²⁵	117.00
Pramipexol 1mg tableta una vez al día	2.35 ²⁶	70.50
Selegilina 5mg tableta dos veces al día	0.60 ²⁷	36.00

VIII. Resumen del estatus regulatorio

FDA

Pramipexol²⁸:

- Enfermedad de Parkinson.
- Síndrome de piernas inquietas (de moderado a grave), Primaria.

Selegilina²⁹:

- Enfermedad de Parkinson, en combinación con levodopa / carbidopa (adjunto).

AEMPS

Pramipexol³⁰:

- Está indicado en el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática, solo (sin levodopa) o en combinación con levodopa, es decir, durante el curso de la enfermedad, hasta las últimas etapas en las que el defecto de la levodopa desaparece o se convierte en irregular y se producen fluctuaciones del efecto terapéutico (fluctuaciones al final de la dosis o fluctuaciones "on off").

Selegilina³¹:

- Tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopático.
- Como monoterapia en estadios iniciales de la enfermedad de Parkinson.
- Como coadyuvante de la levodopa (con o sin inhibidores de la descarboxilasa periférica).

Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS) adultos³² En la 19ª Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos, no se encuentra Pramipexol ni Selegilina.

²⁵ Publicación de Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. Fecha de acceso enero 2017. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=705>

²⁶ Publicación de Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. Fecha de acceso enero 2017. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=705>

²⁷ Publicación de Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. Fecha de acceso enero 2017. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=705>

²⁸ Micromedex. Pramipexol. Fecha de acceso enero 2017.

²⁹ Micromedex. Selegilina. Fecha de acceso enero 2017.

³⁰ AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Fecha de acceso enero 2017.

³¹ AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Fecha de acceso enero 2017.

³² WHO- World Health Organization 2015. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 19th. April 2015. Fecha de acceso enero 2017.



IX. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Selegilina 5mg tableta, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo para la enfermedad de Parkinson en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al PNUME, por no existir evidencia de mayor beneficio respecto a la alternativa ya existente en el PNUME vigente.

Respecto a los medicamentos Pramipexol 0.25mg tableta y Pramipexol 1mg tableta, el Equipo Técnico acuerda incluirlos para la enfermedad de Parkinson avanzado en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al PNUME debido a su eficacia como terapia coadyuvante y la disminución de las complicaciones tardías.