

**EUSKAL HERRIKO  
UNIBERTSITATEA-  
UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO  
FACULTAD DE FARMACIA**

eman ta zabal zazu



**UPV EHU**

***MANEJO FARMACOTERAPÉUTICO DEL PACIENTE  
HOSPITALIZADO CON ENFERMEDAD DE PARKINSON***

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

Unax Lertxundi Etxebarria

Bajo la dirección de las doctoras

Arantxazu Isla Ruiz

María Ángeles Solinís Aspiazu

Vitoria-Gasteiz, 2016

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>13</b>
---------------------	-----------

<b>OBJETIVOS</b>	<b>47</b>
------------------	-----------

## **DESARROLLO**

### *CAPITULO I*

*EVALUACIÓN DE LA UTILIZACIÓN DE ANTIDOPAMINÉRGICOS CON ACTIVIDAD CENTRAL Y DEL CUMPLIMIENTO DE LAS PAUTAS DE DOSIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIPARKINSONIANO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADOS EN LOS HOSPITALES DE AGUDOS DE OSAKIDETZA-SERVICIO VASCO DE SALUD*

• <i>Introducción</i>	<i>55</i>
• <i>Material y métodos</i>	<i>58</i>
• <i>Resultados</i>	<i>75</i>
• <i>Discusión</i>	<i>122</i>
• <i>Conclusiones</i>	<i>131</i>

### *CAPITULO II*

*REACCIONES ADVERSAS A ANTIDOPAMINÉRGICOS DE ACCIÓN CENTRAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON. ANÁLISIS DE LAS NOTIFICACIONES EN EL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA (FEDRA) Y REVISIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS PUBLICADAS EN LITERATURA*

• <i>Introducción</i>	<i>135</i>
• <i>Material y métodos</i>	<i>137</i>
• <i>Resultados</i>	<i>142</i>
• <i>Discusión</i>	<i>160</i>
• <i>Conclusiones</i>	<i>162</i>

### *CAPITULO III*

#### *CARGA ANTICOLINÉRGICA EN PACIENTES INGRESADOS CON ENFERMEDAD DE PARKINSON*

• <i>Introducción</i>	167
• <i>Material y métodos</i>	169
• <i>Resultados</i>	177
• <i>Discusión</i>	180
• <i>Conclusiones</i>	186
<b>DISCUSIÓN</b>	189
<b>CONCLUSIONES</b>	212
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	217
<b>GLOSARIO</b>	233

La figura que aparece al inicio de cada capítulo ha sido adaptada de: Lertxundi U, Hernández R, Medrano J. Psychopharmacological Issues in Geriatrics. Ed. Bentham Science, 2015 (ISBN: 978-1-68108-034-05).

# INTRODUCCIÓN

*Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Irigoyen I, Isla A, Solinís MÁ, García-Moncó JC. Desafíos en el manejo farmacoterapéutico de los pacientes hospitalizados con enfermedad de Parkinson. Rev Neurol. 2014 16;58:353-64.*



La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa en frecuencia tras la enfermedad de Alzheimer, con una prevalencia estimada en países de nuestro entorno de alrededor del 1% en personas mayores de 60 años [De Lau 2006]<sup>1</sup>, con cifras de hasta el 4% en varones mayores de 85 años en Francia [Blin 2014]<sup>2</sup>. Debido al progresivo envejecimiento de la población, se estima que en las próximas décadas el número de pacientes afectados podría incluso doblarse [Dorsey 2007]<sup>3</sup>. La destrucción de las neuronas pigmentadas de la *sustancia nigra* junto con un aumento relativo de la actividad de acetilcolina es responsable de los síntomas, a pesar de que aún hoy día su etiología es fundamentalmente desconocida. El tratamiento farmacológico habitual con levodopa y agonistas dopaminérgicos trata de corregir este desequilibrio [Conolly 2014]<sup>4</sup>. Los síntomas cardinales de la enfermedad son cuatro: bradicinesia, rigidez, temblor en reposo y alteraciones posturales y de la marcha.

Los pacientes con EP ingresan en el hospital más a menudo y durante más tiempo que los pacientes del mismo grupo de edad [Aminoff 2011, Vossius 2010]<sup>5,6</sup>. Los estudios publicados indican que hasta 20-25% de los pacientes afectados por la enfermedad requiere un ingreso hospitalario anualmente [Gerlach 2011, Cosentino 2005, Domingo-Echaburu 2012, Hassan 2013]<sup>7,8,9,10</sup>. Por ejemplo, el número de

---

<sup>1</sup> De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5:525-35.

<sup>2</sup> Blin P, Dureau-Pourmin C, Foubert-Samier A, et al. Parkinson's disease incidence and prevalence assessment in France using the national healthcare insurance database. *Eur J Neurol*. 2015; 22:464-71.

<sup>3</sup> Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007;68:384-6.

<sup>4</sup> Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* 2014 23-30;311:1670-83.

<sup>5</sup> Aminoff MJ, Christine CW, Friedman JH, et al. National Parkinson Foundation Working Group on Hospitalization in Parkinson's disease. Management of the hospitalized patient with Parkinson's disease: current state of the field and need for guidelines. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 139-45.

<sup>6</sup> Vossius C, Nilsen OB, Larsen JP. Parkinson's disease and hospital admissions: frequencies, diagnoses and costs. *Acta Neuro Scand* 2010;121:38-43.

<sup>7</sup> Gerlach OH, Winogrodzka A, Weber WE. Clinical problems in the hospitalized Parkinson's disease patient: systematic review. *Mov Disord* 2011; 26: 197-208.

<sup>8</sup> Cosentino M, Martignoni E, Michielotto D, et al. Medical healthcare use in Parkinson's disease: survey in a cohort of ambulatory patients in Italy. *BMC Health Serv Res* 2005; 5:26.

<sup>9</sup> Domingo-Echaburu S, Lertxundi U, Gonzalo-Olazabal E, et al. Inappropriate Antidopaminergic Drug Use in Parkinson's Disease Inpatients. *Cur Drug Ther* 2012; 7: 164-169.

<sup>10</sup> Hassan A, Wu SS, Schmidt P, et al; NPF-QII Investigators. High rates and the risk factors for emergency room visits and hospitalization in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:949-54.

ingresos por fractura de cadera es cuatro veces más frecuente que en el resto de la población [Bhattacharya 2012]<sup>11</sup>. El motivo del ingreso es a menudo diferente de su enfermedad de base, y en muchas ocasiones son atendidos en servicios con un pobre conocimiento de la enfermedad [Temlett 2006, Braga 2012, Domingo-Echaburu 2012]<sup>8,12,13</sup>. Todos estos factores hacen que las complicaciones durante su estancia en el hospital sean frecuentes. Una encuesta realizada en Holanda a los propios pacientes con EP [Gerlach 2012]<sup>14</sup> obtuvo los siguientes resultados: de los pacientes que habían ingresado en el periodo de estudio, el 21% experimentó un empeoramiento de los síntomas motores durante el ingreso, el 33% sufrió una o más complicaciones y el 26% no recibió correctamente el tratamiento antiparkinsoniano. Otra encuesta internacional recientemente realizada en los hospitales considerados como “excelentes” en el manejo del Parkinson por la Fundación Nacional del Parkinson norteamericana arrojó resultados sorprendentes: el 80% de los especialistas en Parkinson encuestados (neurólogos principalmente) se fiaba poco o nada de que el resto del personal del hospital supiera que la clozapina y la quetiapina son los fármacos de elección en la psicosis parkinsoniana. Asimismo, un 71% de los encuestados no confiaba en que el personal de su hospital identificara la metoclopramida como agente que pudiera empeorar los síntomas motores en la EP, y el 94% no confiaba en que se respetasen los horarios de administración de los fármacos antiparkinsonianos [Chou 2011]<sup>15</sup>. Una encuesta similar llevada a cabo en el Reino Unido arrojó similares resultados [Skelly

---

<sup>11</sup> Bhattacharya RK, Dubinsky RM, Lai SM, et al. Is there an increased risk of hip fracture in Parkinson's disease? A nationwide inpatient sample. *Mov Disord* 2012; 15: 1440-3.

<sup>12</sup> Temlett JA, Thompson PD. Reasons for admission to hospital for Parkinson's disease. *Intern Med J* 2006; 36: 524-6.

<sup>13</sup> Braga M, Pederzoli M, Antonini A, et al. Reasons for hospitalization in Parkinson's disease: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:488-92.

<sup>14</sup> Gerlach OH, Broen MP, van Domburg PH, et al. Deterioration of Parkinson's disease during hospitalization: survey of 684 patients. *BMC Neurol* 2012; 8:12:13.

<sup>15</sup> Chou KL, Zamudio J, Schmidt P, et al. Hospitalization in Parkinson disease: a survey of National Parkinson Foundation Centers. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:440-5.

2015].<sup>16</sup> Incluso parece que neurólogos especialistas en trastornos del movimiento tienen problemas en identificar determinados fármacos (especialmente antipsicóticos atípicos) como causantes de parkinsonismo iatrógeno [Esper 2008]<sup>17</sup>.

La creciente preocupación por el inadecuado manejo del paciente con EP en el hospital se ha visto reflejada en la publicación de un grupo internacional de expertos, en la que se recomienda el establecimiento de protocolos de actuación para mejorar la atención que reciben estos pacientes en el hospital [Aminoff 2011]<sup>18</sup>.

Tanto los errores en la administración del tratamiento antiparkinsoniano (especialmente de la levodopa) como el uso inapropiado de fármacos con acción antidopaminérgica en el sistema nervioso central conllevan un riesgo de deterioro motor y posibles complicaciones asociadas (neumonías por aspiración, caídas...). En la actualidad hay publicadas varias revisiones que recogen los problemas a los que se enfrentan los pacientes con EP durante su ingreso hospitalario y las consecuencias clínicas derivadas [Cosentino 2005, Gerlach 2011]<sup>19,20</sup>. Uno de los desafíos más importantes es el manejo inadecuado de la farmacoterapia, tanto en lo que al tratamiento específico de la EP se refiere como en cuanto a la prescripción de medicamentos para el manejo de las comorbilidades.

---

<sup>16</sup> Skelly R, Brown L, Fakis A, et al. Hospitalization in Parkinson's disease: A survey of UK neurologists, geriatricians and Parkinson's disease nurse specialists. *Parkinsonism and Related Disorders* 2015;21:277-81.

<sup>17</sup> Esper CD, Factor SA. Failure of recognition of drug-induced parkinsonism in the elderly. *Mov Disord* 2008 15:401-4.

<sup>18</sup> Aminoff MJ, Christine CW, Friedman JH, et al. National Parkinson Foundation Working Group on Hospitalization in Parkinson's disease. Management of the hospitalized patient with Parkinson's disease: current state of the field and need for guidelines. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 139-45.

<sup>19</sup> Gerlach OH, Winogrodzka A, Weber WE. Clinical problems in the hospitalized Parkinson's disease patient: systematic review. *Mov Disord* 2011; 26: 197-208.

<sup>20</sup> Cosentino M, Martignoni E, Michielotto D, et al Medical healthcare use in Parkinson's disease: survey in a cohort of ambulatory patients in Italy. *BMC Health Serv Res* 2005; 5:26.



# 1 TRATAMIENTO ANTIPARKISONIANO: PROBLEMAS ASOCIADOS AL INCUMPLIMIENTO DEL INTERVALO POSOLÓGICO DURANTE EL TRATAMIENTO CON LEVODOPA

Las consecuencias de la administración de levodopa sin garantizar el cumplimiento del intervalo posológico de forma precisa, es decir, omitiendo o retrasando tomas, pueden variar enormemente. Algunos pacientes toleran relativamente bien los retrasos en la administración, otros en cambio prácticamente quedan inmóviles al omitir una única toma. En ocasiones se producen crisis de acinesia, que pueden llegar a provocar problemas respiratorios además de una gran angustia a los enfermos. La suspensión brusca de la medicación puede incluso producir el síndrome de hiperpirexia-parkinsonismo, indistinguible del síndrome neuroléptico maligno (SNM), pues asocia rigidez, fiebre, disautonomía y aumento de la creatinina. Si bien se trata de un fenómeno poco frecuente, especialmente en la fase temprana de la enfermedad [Fahn 2004]<sup>21</sup>, se han documentado casos sucedidos varios días tras la suspensión de levodopa [Newman 2009]<sup>22</sup>. Este síndrome es más frecuente cuanto más avanzada sea la enfermedad y mayor dosis de levodopa se utilice [Brennan 2010]<sup>23</sup>. Por ello, en el Reino Unido hay quien considera que el régimen posológico de levodopa se debería controlar de manera tan rigurosa como el de la insulina [Magdalinou 2007]<sup>24</sup>.

Los tratamientos con fármacos antiparkinsonianos implican a menudo la utilización de regímenes complejos, individualizados, que requieren múltiples

---

<sup>21</sup> Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al; Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498-508.

<sup>22</sup> Newman EJ, Grosset DG, Kennedy PG. The parkinsonism-hyperpyrexia syndrome. *Neurocrit Care*. 2009;10:136-40.

<sup>23</sup> Brennan KA, Genever RW. Managing Parkinson's disease during surgery. *BMJ* 2010;341:c5718.

<sup>24</sup> Magdalinou KN, Martin A, Kessel B. Prescribing medications in Parkinson's disease (PD) patients during acute admissions to a District General Hospital. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 539-40.

administraciones diarias [Luquin 2012, Pagonabarra 2014]<sup>25,26</sup> que no tienen por qué coincidir con los horarios habituales de administración de medicamentos del hospital, que suelen ser rígidos y habitualmente se corresponden con los horarios de administración de las comidas. Asimismo, normalmente se recomienda a los pacientes que no tomen la medicación que han traído de casa durante su ingreso por motivos de seguridad (evitar duplicidades, interacciones etc.). Pero esta rigidez puede resultar contraproducente en pacientes con EP. En este sentido, existen en la literatura algunos trabajos que describen la frecuencia con la que la levodopa no se administra a su debido tiempo en pacientes ingresados, y las consecuencias clínicas derivadas (tabla 1).

Un estudio realizado en el condado de Kent del Reino Unido arrojó datos alarmantes [Magdalinou 2007]<sup>27</sup>. A un total de 74% de los pacientes (26/35) se les suspendió, omitió o prescribió de forma inapropiada el tratamiento antiparkinsoniano durante su ingreso. De estos 26 pacientes, el 61% sufrió consecuencias adversas, con ocho eventos graves incluyendo un traslado a la unidad de cuidados intensivos por suspender el tratamiento durante todo un fin de semana.

Más recientemente, un estudio prospectivo llevado a cabo en Maastrich (Holanda) ha demostrado que los errores en la administración del tratamiento antiparkinsoniano son la causa más importante del deterioro motor durante el ingreso [Gerlach 2013]<sup>28</sup>. Destaca, asimismo, que en ninguno de los 11 pacientes que gestionó su propio tratamiento se observó empeoramiento alguno. La importancia que la administración de antidopaminérgicos con actividad central pudo tener en este deterioro

---

<sup>25</sup> Luquin MR, García Ruiz PJ, Martí MJ, et al. Levodopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson: mitos y realidades. *Rev Neurol* 2012; 55: 669-88.

<sup>26</sup> Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Tratamiento dopaminérgico en la enfermedad de Parkinson: ¿qué puede ofrecer cada familia terapéutica? *Rev Neurol* 2014; 58: 25-34.

<sup>27</sup> Magdalinou KN, Martin A, Kessel B. Prescribing medications in Parkinson's disease (PD) patients during acute admissions to a District General Hospital. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 539-40.

<sup>28</sup> Gerlach OH, Broen MP, Weber WE. Motor outcomes during hospitalization in Parkinson's disease patients: A prospective study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 737-41.

clínico no pudo determinarse, ya que únicamente se administró haloperidol a un paciente de los 50 estudiados.

Tabla 1. Estudios publicados sobre el uso incorrecto de levodopa

Referencia	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Nº de pacientes	Edad (años)	Entorno	Duración	Cambios en el intervalo posológico de levodopa	Observaciones
<b>Magdalinou (2007)</b>	Revisión retrospectiva de los registros de urgencias de los pacientes con EP en seguimiento en una clínica neurológica. Conversación telefónica con el paciente	-	35	-	Princess Royal University Hospital, Bromley, Kent, R.U.	13 meses (Noviembre 2004 - Diciembre 2005)	Medicamentos suspendidos, omitidos o incorrectamente administrados en el 74% de los pacientes	16 pacientes (61%) sufrieron consecuencias adversas, con 8 eventos graves incluyendo el traslado a la unidad de cuidados intensivos por suspender el tratamiento durante todo un fin semana
<b>Gallagher (2008)</b>	Estudio retrospectivo de historias clínicas	-	92	-	Huntingdon, Cambridgeshire, R.U.	11 meses (Abril 2006-Marzo 2007)	46% de los pacientes no recibió su tratamiento a su debido tiempo. Se omitieron el 30% de las dosis	No había datos fehacientes sobre el horario de toma habitual de antiparkinsonianos en el 75 % de los pacientes
<b>Derry (2010)</b>	Detección retrospectiva de episodios con diagnóstico CIE 9-MC 332.0 al alta	-	54 (59 ingresos)	76	Unidades quirúrgicas en el Aberdeen Royal Infirmary Escocia, R.U.	18 meses (Noviembre 2002- Abril 2004)	Se omitió la administración del 12% de todas las dosis prescritas. El 71% de los pacientes con alguna dosis no prescrita (34% con >10% de las dosis omitidas)	Se registró tanto la prescripción como la administración.
<b>Hou (2012)</b>	Detección retrospectiva de episodios con diagnóstico CIE 9-MC 332.0 al alta y al menos una dosis prescrita de un fármaco antiparkinsoniano. Ingresados al menos 48 h. Comprobación posterior en la historia clínica por dos especialistas en trastornos del movimiento.	-	89 veteranos de guerra. 97% hombres.	76,2 ± 7,8	Michael E. DeBakey VA Medical Center, Houston, Texas, EE.UU.	24 meses (2002-2004)	675 administraciones incorrectas del total de las 3873 dosis prescritas (17,4%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Omisión de la dosis: 322</li> <li>• &gt;30 min tarde: 300</li> <li>• &gt;30 antes de tiempo: 53</li> </ul>	Los pacientes que auto-gestionaron su tratamiento sufrieron una menor tasa de errores (85,6% vs 77,5 %)

<b>Domingo-Echaburu (2012)</b>	Detección retrospectiva de episodios con diagnóstico CIE 9-MC 332.0 al alta. Posterior identificación de episodios no codificados en esos mismos pacientes. Revisión posterior de historias clínicas	Parkinsonismos secundario	47 (73 ingresos)	79,8 ± 5,5	Hospital Alto Deba., Gipuzkoa, España	32 meses (Enero 2009-Agosto 2011)	Omisión completa de la prescripción crónica de los antiparkinsonianos en 12/73 ingresos (16,4%)	Se registra tanto la prescripción como la administración. Hospital comarcal sin servicio de neurología
<b>Gerlach (2013)</b>	Estudio Prospectivo Detección de pacientes mediante registros de farmacia. Confirmación posterior con los Criterios Diagnóstico del Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido	Pacientes con dispositivos de estimulación cerebral profunda	40 pacientes (52 ingresos)	74 ± 6,3	Maastricht University Medical Centre, Holanda	12 meses (Diciembre 2010-Diciembre 2011)		Midieron el deterioro motor con la escala UPDRS. Solo obtuvieron datos de síntomas motores al alta de 46 ingresos.  Ninguno de los 11 pacientes que se auto-gestionó su tratamiento empeoró
<b>Martínez-Ramírez (2015)</b>	Revisión de historias clínicas	Pacientes ingresados para cirugía electiva	212 (339 ingresos)	74,1 ± 10,1	UF Health Center for Movement Disorders & Neurorestoration Florida, EEUU	27 meses	Prescripción de pautas genéricas. Retrasos en la toma. Se retrasaron u omitieron un total de 1507/5103 dosis de levodopa (29,5%)	Se relacionó con un aumento de la estancia media

Los ingresos en unidades quirúrgicas pueden resultar especialmente complicados debido a que es frecuente que existan periodos de “*Nil per os*” (nada por boca) en el periodo peri-operatorio. En un estudio llevado a cabo en Aberdeen, Escocia, se omitió la administración del 12% de todas las dosis de fármacos antiparkinsonianos prescritas. Al 71% de los pacientes no se les prescribió al menos alguna dosis y al 34% de los pacientes se les omitió más del 10% de las dosis [Derry 2010]<sup>29</sup>. En esta misma línea, un estudio realizado en el Hospital Alto Deba (hospital comarcal que no cuenta con un servicio de neurología) encontró una omisión completa de la prescripción crónica de los antiparkinsonianos en al menos 12/73 ingresos (16,4%) [Domingo-Echaburu 2012]<sup>30</sup>. En este sentido, recientemente se ha publicado un algoritmo para intentar facilitar el manejo de estos pacientes [Brennan 2010]<sup>31</sup>, proponiendo que en los casos en los que no se pueda utilizar la vía oral, se propone usar apomorfina subcutánea o parches de rotigotina ajustando la dosis en función de la dosis equivalente total estimada de levodopa, hasta que la vía oral vuelva a estar disponible [Tomlinson 2010, Cortes-Valverde 2012, Jones 2011, Katus 2014]<sup>32,33,34,35</sup>. También está disponible, publicado en castellano, un documento de consenso sobre el manejo peri-operatorio de la EP [Mariscal 2012]<sup>36</sup>.

Por otro lado, sería conveniente realizar una evaluación al ingreso para identificar las prescripciones de agonistas dopaminérgicos ergóticos por el posible

---

<sup>29</sup> Derry CP, Shah KJ, Caie L, et al. Medication management in people with Parkinson's disease during surgical admissions. *Postgrad Med J* 2010; 86: 334-7.

<sup>30</sup> Domingo-Echaburu S, Lertxundi U, Gonzalo-Olazabal E, et al. Inappropriate Antidopaminergic Drug Use in Parkinson's Disease Inpatients. *Cur Drug Ther* 2012; 7: 164-169.

<sup>31</sup> Brennan KA, Genever RW. Managing Parkinson's disease during surgery. *BMJ* 2010;341:c5718.

<sup>32</sup> Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2649-53.

<sup>33</sup> Cortés Velarde M, Martínez Rivera M, Menéndez González M. Utilización de apomorfina en el paciente con enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2012; 54: S77-81.

<sup>34</sup> Jones SL, Hindle JV. Parkinson's disease in the acute hospital. *Clin Med* 2011; 11: 84-88.

<sup>35</sup> Katus L, Shtilbans A. Perioperative management of patients with Parkinson's disease. *Am J Med* 2014;127:275-80.

<sup>36</sup> Mariscal A, Medrano IH, Cánovas AA, et al; Sociedad Española de Neurología. Manejo perioperatorio de la enfermedad de Parkinson. *Neurología*. 2012;27:46-50.

efecto pro-fibrótico valvular cardíaco [Nota AEMPS 2008-11]<sup>37</sup> y valorar la suspensión del tratamiento.

## 2 UTILIZACIÓN INAPROPIADA DE ANTIDOPAMINÉRGICOS EN PACIENTES INGRESADOS CON EP

Otro de los problemas a los que se enfrentan los pacientes con EP al ingresar en el hospital es la prescripción inapropiada de antidopaminérgicos con acción central como antieméticos y antipsicóticos, ya que en ocasiones presentan síntomas (náuseas, vómitos, delirium, hipo) que tradicionalmente se manejan con fármacos de acción antidopaminérgica. La administración de este tipo de medicamentos puede empeorar los síntomas motores de la enfermedad, de forma análoga a la administración inadecuada de levodopa y está considerada como inapropiada por las dos baterías de criterios explícitos de prescripción inapropiada en ancianos, como son la segunda versión de los criterios STOPP [O'Mahony 2014]<sup>38</sup> como la última versión de los criterios de Beers [American Expert Panel 2012]<sup>39</sup>. Los estudios disponibles en este contexto son escasos y de pequeño tamaño (tabla 2), tanto en unidades médicas como en unidades quirúrgicas [Magdalinou 2007, Domingo-Echaburu 2012, Derry 2010, Hou 2012, Lertxundi 2007]<sup>40,41,42,43,44</sup>. Además, estas prescripciones forman parte con relativa frecuencia de protocolos o esquemas farmacoterapéuticos en los que el antidopaminérgico se

---

<sup>37</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Agonistas dopaminérgicos ergóticos en enfermedad de Parkinson: actualización sobre el riesgo de fibrosis valvular cardíaca. Nota Informativa 2008-11. Disponible en: [www.aemps.es](http://www.aemps.es).

<sup>38</sup> O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44:213-8.

<sup>39</sup> American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616-31.

<sup>40</sup> Domingo-Echaburu S, Lertxundi U, Gonzalo-Olazabal E, et al. Inappropriate Antidopaminergic Drug Use in Parkinson's Disease Inpatients. *Cur Drug Ther* 2012; 7: 164-169.

<sup>41</sup> Magdalinou KN, Martin A, Kessel B. Prescribing medications in Parkinson's disease (PD) patients during acute admissions to a District General Hospital. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 539-40.

<sup>42</sup> Derry CP, Shah KJ, Caie L, et al. Medication management in people with Parkinson's disease during surgical admissions. *Postgrad Med J* 2010; 86: 334-7.

<sup>43</sup> Hou JG, Wu LJ, Moore S, et al. Assessment of appropriate medication administration for hospitalized patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:377-81.

<sup>44</sup> Lertxundi U, Peral J, Mora O, et al. Antidopaminergic therapy monitoring in Parkinson's disease. *Hospital Pharmacy Europe* 2007;3:76-79.

prescribe en régimen de *pro re nata*. Recientemente, un estudio llevado a cabo en Florida ha demostrado que tanto la administración inapropiada de antidopaminérgicos como la administración incorrecta del tratamiento antiparkinsoniano prolonga la estancia hospitalaria [Martínez-Ramírez 2015]<sup>45</sup>.

---

<sup>45</sup> Martínez-Ramírez D, Giugni JC, Little CS, et al. Missing dosages and neuroleptic usage may prolong length of stay in hospitalized Parkinson's disease patients. PLoS One. 2015;10: e0124356.



Tabla 2. Estudios sobre el uso inapropiado de antidopaminérgicos de acción central en pacientes con EP.

	<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>Edad (años)</b>	<b>Entorno</b>	<b>Duración</b>	<b>Definición de uso inapropiado de antidopaminérgicos</b>	<b>Prevalencia</b>	<b>Observaciones</b>
<b>Magdalinou (2007)</b>	Revisión retrospectiva de los registros de urgencias de los pacientes con EP en seguimiento en una clínica neurológica.  Conversación telefónica con el paciente	-	35	-	Princess Royal University Hospital, Bromley, Kent, R.U.	13 meses (Noviembre 2004 - Diciembre 2005)	Termino genérico de: medicamentos contraindicados en la EP (metoclopramida)	11 % de los pacientes	-
<b>Lertxundi (2007)</b>	Método semiautomático de registros de farmacia.  Comprobación en la historia clínica	Parkinsonismo secundario	69 (75 ingresos)	75 ± 11	Hospital de Galdakao-Usánsolo. Bizkaia  España	7 meses (Diciembre 2005- Junio 2006)	Grupo N05A del ATC salvo clozapina y quetiapina (excluyendo litio).  Antieméticos/ procinéticos de uso central (metoclopramida)	31% de los pacientes 35 % de los ingresos,	
<b>Derry (2010)</b>	Detección retrospectiva de episodios con diagnóstico CIE 9-MC 332.0 al alta	-	54 (59 ingresos)	76	Unidades quirúrgicas en el Aberdeen Royal Infirmary Escocia, R.U.	18 meses (Noviembre 2002-Ab 2004)	No definida con claridad; antidopaminérgicos “inapropiados”. Incluyen ciclizina como inapropiado	41 % de los ingresos	Se registra tanto la prescripción como la administración
<b>Bloomfield (2010)</b>	Revisión retrospectiva de historias clínicas en dos fuentes de datos: Códigos CIE 9 MC al alta  Registro de la base de datos de enfermera experta en EP	-	316 pacientes, de los cuales 44 tomaban antipsicóticos	78 ± 9,4	Auckland City Hospital, Auckland, Nueva Zelanda	26 meses (Enero 2006- Marzo 2008)	Ninguna, no es el objetivo del estudio	6,8 % de los pacientes  (dos pacientes con olanzapina y 1 con risperidona)	

<b>Hou (2012)</b>	Detección retrospectiva de episodios con diagnóstico CIE 9-MC 332.0 al alta y al menos una dosis de un fármaco antiparkinsoniano. Ingresados al menos 48 h.  Comprobación posterior en la historia clínica por dos especialistas en trastornos del movimiento	-	89 veteranos de guerra. 97% hombres	76,2 ± 7,8	Michael E. DeBakey VA Medical Center, Houston, Texas, EE.UU.	24 meses (2002-2004)	Haloperidol, prometazina, risperidona, y metoclopramida	21,3 % de los pacientes	
<b>Domingo-Echaburu (2012)</b>	Detección retrospectiva de episodios con diagnóstico CIE 9-MC 332.0 al alta. Posterior identificación de episodios no codificados en esos mismos pacientes.  Revisión posterior de historias clínicas	Parkinsonismos secundarios	47 (73 ingresos)	79,8 ± 5,5	Hospital Alto Deba, Gipuzkoa, España	32 meses (Enero 2009-Agosto 2011)	Grupo N05A del ATC salvo clozapina y quetiapina (excluyendo litio).  Antieméticos/procinéticos de uso central (metoclopramida)	Haloperidol: prescrito en el 33% de los ingresos  Metoclopramida prescrita en el 23% de los ingresos	Se registró tanto la prescripción como la administración.  El 90% de las prescripciones de haloperidol y el 60% de las de metoclopramida fueron <i>pro re nata</i> .  Hospital comarcal sin servicio de Neurología
<b>Gerlach (2013)</b>	Estudio Prospectivo.  Detección de pacientes mediante registros de farmacia.  Confirmación posterior con los Criterios Diagnóstico del Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido	Pacientes con dispositivos de estimulación cerebral profunda	52 ingresos (40 pacientes)	74 ± 6,3	Maastricht University Medical Centre, Holanda	12 meses (Diciembre 2010-Diciembre 2011)	No especificado con claridad	2 prescripciones de metoclopramida y 0 administraciones  1 prescripción de haloperidol, con 1 administración (2% de prevalencia)	No tuvieron suficiente muestra para evaluar las consecuencias clínicas de la administración de fármacos inadecuados.  24% de los pacientes desarrollaron delirium durante el ingreso
<b>Martínez-Ramírez (2015)</b>	Revisión de historias clínicas	Pacientes ingresados para cirugía electiva	339 ingresos (212 pacientes)	74,1 ± 10,1	UF Health Center for Movement Disorders & Neurorestoration Florida, EEUU	27 meses	Todos excepto clozapina y quetiapina. No especificado con antieméticos	21,5% de los ingresos.	La administración de antidopaminérgicos prolongó de manera significativa la estancia media



## 2.1 MANEJO FARMACOTERAPÉUTICO DE LOS SÍNTOMAS PSICÓTICOS EN LA EP

Además de los clásicos síntomas motores como la bradicinesia, el temblor, inestabilidad postural y la rigidez, en la EP también aparecen los denominados síntomas “no-motores”, como los autonómicos, sensitivos y neuropsiquiátricos [Mulero 2012]<sup>46</sup>. Dentro de estos últimos es donde se incluyen los síntomas psicóticos. En la EP, estos síntomas consisten en alucinaciones visuales y delirios principalmente. Las alucinaciones visuales suelen tratarse de figuras humanas o animales de aparición súbita mientras el paciente está con los ojos abiertos, pero la intensidad de la luz es baja. Suelen desaparecer rápidamente también, con frecuencia cuando el paciente intenta comprobar su “autenticidad” acercándose o tocándolas. El delirio más frecuente es el de la infidelidad conyugal.

La prevalencia de estos síntomas varía entre los estudios publicados situándose entre el 15% y el 40% de los pacientes [Friedman 2010]<sup>47</sup>. Esta gran variabilidad probablemente se deba a la ausencia de escalas específicas para valorar los síntomas psicóticos en la EP. Estos síntomas son más frecuentes en las fases tardías de la enfermedad, siendo además es frecuente que los pacientes con EP acaben sufriendo demencia, llegando a afectar hasta a un 80-90% de los enfermos [Weintraub 2011]<sup>48</sup>. Cuando el paciente con EP ha desarrollado una demencia, la prevalencia de alucinaciones aumenta [Duran-Ferreras 2009]<sup>49</sup>.

Debe hacerse una valoración individual de los síntomas psicóticos en la EP y suprimir los factores desencadenantes (infecciones, alteraciones hidroelectrolíticas,

---

<sup>46</sup> Mulero P, Cortijo García E, Marco Llorente J. Abordaje terapéutico de los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson. Rev Neurol 2012; 54: S89-95.

<sup>47</sup> Friedman JH. Parkinson's disease psychosis 2010: A review article. Parkinsonism Relat Disord 2010; 16: 553-60.

<sup>48</sup> Weintraub D, Chen P, Ignacio RV, et al. Patterns and trends in antipsychotic prescribing for Parkinson's disease psychosis. Arch Neurol 2011; 68: 899-904.

<sup>49</sup> Durán-Ferreras E, Chacón JR. Tratamiento de la psicosis en la enfermedad de Parkinson. Rev Neurol 2009 16-30;48:645-53.

lesiones orgánicas cerebrales, etc.) en la medida de lo posible. Como en el origen de los mismos se postula que interviene la estimulación dopaminérgica de los sistemas mesolímbico y mesocortical debida a la medicación [Friedman 2010, Duran-Ferreras 2009]<sup>50,51</sup> una de las estrategias a seguir es intentar suprimir o reajustar aquellos medicamentos antiparkinsonianos que no sean estrictamente necesarios para el control motor. Asimismo, se recomienda retirar, siempre que sea posible, otros fármacos con efectos anticolinérgicos usados en la EP como antidepresivos tricíclicos, relajantes musculares, antiespasmódicos, etc. Finalmente, se debe reducir o incluso retirar la medicación antiparkinsoniana con capacidad de inducir psicosis. El orden de retirada recomendado es el siguiente: anticolinérgicos, inhibidores de la monoaminoxidasa-B, amantadina, agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la catecol-O-metil-transferasa (COMT) y finalmente levodopa. Se evitará una retirada brusca para evitar la aparición del síndrome neuroléptico maligno [Newman 2009]<sup>52</sup>.

Cuando estas medidas resultan ineficaces, puede valorarse el uso de antipsicóticos [Kulisevsky 2013]<sup>53</sup>. Desgraciadamente, se da la paradoja de que éstos, debido a su efecto antidopaminérgico, pueden ejercer un efecto negativo en la función motora. En un inicio, en la década de los “50” se consideró que la capacidad terapéutica de los antipsicóticos era necesariamente proporcional a su efecto parkinsonizante. Esta teoría probablemente retrasó la introducción de clozapina en la terapéutica ya que aunque el fármaco parecía prometedor, no inducía los síntomas extrapiramidales “necesarios” [Medrano 2012]<sup>54</sup>. No obstante, estas características la hacen ideal para su uso en la psicosis parkinsoniana, siendo de hecho el primer candidato estudiado en esta

---

<sup>50</sup> Friedman JH. Parkinson's disease psychosis 2010: A review article. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 553-60.

<sup>51</sup> Durán-Ferreras E, Chacón JR. Tratamiento de la psicosis en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2009 16-30;48:645-53.

<sup>52</sup> Newman EJ, Grosset DG, Kennedy PG. The parkinsonism-hyperpyrexia syndrome. *Neurocrit Care*. 2009;10:136-40.

<sup>53</sup> Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, et al. Enfermedad de Parkinson avanzada: Características clínicas y tratamiento. Parte II. *Rev Neurol* 2013;28:558-583.

<sup>54</sup> Medrano J. Las bodas de diamante de la clorpromazina. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq* 2012; 32: 851-66.

indicación. En este sentido, es el único antipsicótico que ha demostrado de forma unívoca ser eficaz y seguro en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, además de ser el único antipsicótico que posee la indicación de psicosis parkinsoniana en España, Reino Unido o Italia, por ejemplo [Lertxundi 2008]<sup>55</sup>. Las dosis necesarias para obtener un beneficio clínico en pacientes con EP son menores (por debajo de 50 mg) que las necesarias en el tratamiento de la esquizofrenia. Lamentablemente, aproximadamente un 0,5% de los pacientes tratados con clozapina presenta agranulocitosis, lo que obliga a realizar controles hematológicos de forma periódica. Los pacientes con EP no son una excepción, y de hecho existe al menos un caso publicado de agranulocitosis por clozapina en un paciente con EP [Rudolf 1997]<sup>56</sup>. Otros efectos adversos dosis-dependientes de clozapina son sedación, hipotensión ortostática y sialorrea, esta última ya de por sí un problema frecuente en estos enfermos [Gonzalez-Fernández 2010]<sup>57</sup>.

En cuanto a quetiapina, mientras en algunos estudios abiertos demostró ser eficaz sin mostrar un efecto negativo en los síntomas motores [Juncos 2004]<sup>58</sup>, en otros sólo respondieron a quetiapina poco más del 50% de los pacientes [Klein 2006]<sup>59</sup>, o se concluyó ausencia de eficacia del fármaco [Prohorov 2006]<sup>60</sup>. Un ensayo comparativo aleatorizado de quetiapina frente a clozapina constató tanto la ausencia de empeoramiento motor como la eficacia antipsicótica de ambos fármacos, aunque superior en el grupo de clozapina [Merims 2006]<sup>61</sup>. Otro estudio, similar en su diseño,

---

<sup>55</sup> Lertxundi U, Peral J, Mora O, et al. Antidopaminergic therapy for managing comorbidities in patients with Parkinson's disease. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65:414-9.

<sup>56</sup> Rudolf J, Grond M, Neveling M, et al. Clozapina-induced agranulocytosis and thrombopenia in a patient with dopaminergic psychosis. *J Neural Transm* 1997;104:1305-11.

<sup>57</sup> González-Fernández J, Prieto-Albin R, Velasco-Palacios L, et al. Trastornos digestivos en la enfermedad de Parkinson: disfagia y sialorrea: *Rev Neurol* 2010 8;50:S51-4.

<sup>58</sup> Juncos JL, Roberts VJ, Evatt ML, et al. Quetiapine improves psychotic symptoms and cognition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19: 29-35.

<sup>59</sup> Klein C, Prokhorov T, Miniovich A, et al. Longtermfollow-up (24 meses) of quetiapine treatment in drug-induced Parkinson disease psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 215-9.

<sup>60</sup> Prohorov T, Klein C, Miniovitz A, et al. The effect of quetiapine in psychotic Parkinsonian patients with and without dementia. An open-labeled study utilizing a structured interview. *J Neurol* 2006; 253: 171-5.

<sup>61</sup> Merims D, Balas M, Peretz C, et al. Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapina for Parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 331-7.

obtuvo resultados de idéntica eficacia y efectos adversos en ambos grupos [Morgante 2004]<sup>62</sup>. Sin embargo, dos ensayos clínicos de quetiapina frente a placebo concluyeron que quetiapina era ineficaz, si bien el número de pacientes incluidos en ambos estudios era escaso [Rabey 2007, Ondo 2005]<sup>63,64</sup>. A pesar de no estar formalmente indicado para la EP en la ficha técnica y de que los resultados sobre su eficacia han sido contradictorios, la Academia Americana de Neurología recomienda quetiapina como primera opción debido a las limitaciones prácticas que conlleva el uso de clozapina (requerimiento de monitorización hematológica periódica) [Friedman 2010]<sup>65</sup>. De hecho, diversos estudios demuestran que es el antipsicótico más utilizado en estos pacientes [Domingo-Echaburu 2012, Weintraub 2011, Zarowitz 2012]<sup>66,67,68</sup>.

Risperidona fue el segundo antipsicótico atípico en llegar al mercado tras clozapina. Aunque se supo desde un principio que producía parkinsonismo de forma dosis-dependiente, se creía que estaba desprovista de las limitaciones de los antipsicóticos de primera generación en las dosis necesarias. Aunque no hay ensayos aleatorizados doble ciego con risperidona en el tratamiento de los síntomas psicóticos en la EP, en algún estudio se consiguió mejorar la psicosis sin efectos adversos extrapiramidales [Mohr 2000]<sup>69</sup>. A pesar de ello, hoy día se considera descartada para la psicosis en la EP debido al riesgo de producir deterioro de la función motora [Friedman

---

<sup>62</sup> Morgante L, Epifanio A, Spina E, et al. Quetiapine and clozapina in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27: 153-6.

<sup>63</sup> Rabey JM, Prokhorov T, Miniovitz A, et al. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: a double-blind labeled study of 3 meses duration. *Mov Disord* 2007; 22: 313-8.

<sup>64</sup> Ondo WG, Tintner R, Voung KD, et al. Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic induced hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 958-63.

<sup>65</sup> Friedman JH. Parkinson's disease psychosis 2010: A review article. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 553-60.

<sup>66</sup> Domingo-Echaburu S, Lertxundi U, Gonzalo-Olazabal E, et al. Inappropriate Antidopaminergic Drug Use in Parkinson's Disease Inpatients. *Cur Drug Ther* 2012; 7: 164-169.

<sup>67</sup> Weintraub D, Chen P, Ignacio RV, et al. Patterns and trends in antipsychotic prescribing for Parkinson's disease psychosis. *Arch Neurol* 2011; 68: 899-904.

<sup>68</sup> Zarowitz BJ. Prevalence of antipsychotic use in long-term care residents with Parkinson dementia. *Geriatr Nurs* 2012; 33: 217-9.

<sup>69</sup> Mohr E, Mendis T, Hildebrand K, et al. Risperidone in the treatment of dopamine-induced psychosis in Parkinson's disease: an open pilot trial. *Mov Disord* 2000; 15: 1230-7.

2010]<sup>70</sup>. Además presenta también efectos adversos metabólicos, entre los que destaca la elevación de prolactina.

Los resultados iniciales con olanzapina (otro antipsicótico atípico) fueron en un inicio esperanzadores: ausencia de empeoramiento motor y eficacia antipsicótica [Wolters 1996]<sup>71</sup>. No obstante, los resultados de estudios frente a placebo han acabado demostrando que no hay diferencias estadísticamente significativas en la eficacia antipsicótica entre ambos grupos y sin embargo, sí que hay empeoramiento de los síntomas motores [Breier 2002, Ondo 2002]<sup>72,73</sup>. Por tanto, su uso en este escenario clínico se considera poco recomendable [Friedman 2010]<sup>70</sup>.

En cuanto a aripiprazol, existen dos estudios abiertos en los que se ha demostrado que exacerba los síntomas motores [Friedman 2006, Fernández 2004]<sup>74,75</sup> por lo que no se recomienda.

Recientemente se ha publicado un estudio abierto de 4 meses de duración realizado en 14 pacientes en el Hospital Clínico de Barcelona que comparó el uso de ziprasidona y clozapina en el tratamiento de la psicosis parkinsoniana [Pintor 2012]<sup>76</sup>. Los autores concluyen que ziprasidona fue al menos tan eficaz y segura (en cuanto a deterioro motor) como clozapina. Aunque los resultados son esperanzadores, son necesarios estudios adicionales para hacer una recomendación al respecto.

---

<sup>70</sup> Friedman JH. Parkinson's disease psychosis 2010: A review article. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 553-60.

<sup>71</sup> Wolters EC, Jansen EN, Tuynman-Qua HG, et al. Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 47: 1085-7.

<sup>72</sup> Breier A, Sutton VK, Feldman PD, et al. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiat* 2002; 52: 438-45.

<sup>73</sup> Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, et al. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord* 2002; 17: 1031-5.

<sup>74</sup> Friedman JH, Berman RM, Goetz CG, et al. Open-label flexible-dose pilot study to evaluate the safety and tolerability of Aripiprazole in patients with psychosis associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 2078-81.

<sup>75</sup> Fernández HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Aripiprazole for drug induced psychosis in Parkinson disease: preliminary experience. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27: 4-5.

<sup>76</sup> Pintor L, Valldeoriola F, Baillés E, et al. Ziprasidone versus clozapina in the treatment of psychotic symptoms in Parkinson disease: a randomized open clinical trial. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35:61-6.



El resto de antipsicóticos, especialmente los antipsicóticos de primera generación con perfil incisivo como haloperidol, están contraindicados. No obstante, es posible que determinados antipsicóticos sedantes clásicos como levomepromazina pudieran tener su utilidad en este contexto. Desgraciadamente, no han sido evaluados en ningún ensayo clínico en la EP.

Por otra parte, desde hace algunos años se dispone de estudios que demuestran que el uso de antipsicóticos (típicos y atípicos) en pacientes ancianos con demencia se asocia con un incremento de mortalidad, probablemente debido a su efecto en relación con trastornos del ritmo cardíaco, trastornos isquémicos cerebrales y síndrome metabólico. Un reciente estudio de casos y controles llevado a cabo en la región de Ontario en Canadá realizado en pacientes con EP ha demostrado que el uso reciente de antipsicóticos (en los 30 días previos al estudio) aumenta la mortalidad global [Marras 2012]<sup>77</sup>. Además, el aumento de la mortalidad fue mayor con el uso de antipsicóticos típicos que con los antipsicóticos atípicos. No obstante, aún no hay datos suficientes para establecer diferencias de riesgo entre antipsicóticos clásicos y atípicos o entre antipsicóticos de forma individual [Notas AEMPS 2004-3, 2004-4 y 2008-19]<sup>78</sup>.

Rivastigmina es el único inhibidor de la acetilcolinesterasa aprobado para la demencia asociada a la EP [Emre 2004]<sup>79</sup>. Ha demostrado mejorar algo la clínica psicótica en pacientes con EP y demencia, sin ejercer una gran repercusión sobre la función motora [Friedman 2010]<sup>34</sup>.

Por último, en 2013 se han publicado los resultados de un ensayo clínico en fase III en el que la pimavanserina, un antagonista inverso de los receptores 5HT<sub>2A</sub> sin

---

<sup>77</sup> Marras C, Gruneir A, Wang X, F, et al. Antipsychotics and mortality in Parkinsonism. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20:149-58.

<sup>78</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Notas informativas sobre Comunicación de Riesgos para Profesionales Sanitarios. Notas Informativas 2004-3, 2004-4 y 2008-19. Disponibles en: [www.aemps.es](http://www.aemps.es). [Accedido 3/11/2014].

<sup>79</sup> Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2509-18.

efectos sobre el receptor dopaminérgico, demostró ser eficaz en los síntomas psicóticos sin provocar un deterioro motor. De confirmarse estos resultados, este fármaco podría constituir una útil herramienta en estos pacientes [Cummings 2013]<sup>80</sup>.

## **2.2 MANEJO FARMACOTERAPÉUTICO DEL DELIRIUM O SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO EN LA EP**

El delirium es una disfunción cerebral global aguda con fluctuaciones muy rápidas y con alteración del nivel de conciencia, que se acompaña de trastornos de la conducta psicomotora y del ciclo sueño–vigilia. El cuadro está precipitado por factores somáticos desencadenantes (enfermedades, fármacos), o por un cambio en el medio habitual del paciente (ingreso hospitalario) que supone para el mismo un especial esfuerzo y por lo tanto una sobrecarga. Una forma especial es el fenómeno de "puesta de sol", o alteración psicopatológica y conductual que algunos pacientes con demencia exhiben al final del día y que es fruto del cansancio.

Por su curso e inicio rápido el delirium difiere de la demencia, en la que es muy raro el deterioro cognitivo brusco. Los trastornos en la conducta psicomotora y en el ritmo sueño–vigilia evocan la llamada “agitación” y el insomnio nocturno. Como la edad avanzada y la existencia previa de demencia y depresión (muy frecuentes en la EP) son factores de riesgo para sufrir delirium [Boorsma 2012]<sup>81</sup>, los pacientes con EP están muy probablemente aún más expuestos que el resto de la población a sufrir este problema, y consecuentemente, se encuentran en riesgo de recibir prescripciones inapropiadas para su tratamiento. De hecho, diversos estudios como el australiano de Lubomski y cols o el de Gerlach y cols llevado a cabo en Holanda demuestran que el

---

<sup>80</sup> Cummings J, Isaacson S, Mills R, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:343-40.

<sup>81</sup> Boorsma M, Joling KJ, Frijters DH, et al. The prevalence, incidence and risk factors for delirium in Dutch nursing homes and residential care homes. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012;27:709-15.

delirium puede afectar hasta a una cuarta parte de los pacientes ingresados. [Lubomski 2015, Gerlach 2012]<sup>82,83</sup>.

Un término muy común utilizado para la prescripción de antipsicóticos en pacientes ancianos ingresados es el de “agitación”, inespecífico y pobre, que puede corresponder a ansiedad, a psicosis, o incluso a un delirium hiperactivo [Flaherty 2011]<sup>84</sup>. Al contrario de lo ocurre con el tratamiento del delirium, el tratamiento de los síntomas psicóticos “*per se*” se inicia y monitoriza habitualmente en el medio ambulatorio.

El tratamiento del delirium tiene una doble vertiente. En primer lugar, la etiológica, que supone el abordaje del factor desencadenante. Por otra parte, existe el tratamiento sintomático, siendo los antipsicóticos de primera generación el tratamiento sedativo clásico para el delirium agitado. Por desgracia, aunque los antipsicóticos parecen tener menos riesgo extrapiramidal agudo cuando se usan por vía intravenosa, los fármacos tradicionalmente utilizados como haloperidol y tiaprida empeoran los síntomas motores en la EP.

El haloperidol se puede administrar por vía oral, subcutánea, intramuscular o intravenosa (en este caso, con precaución por riesgo de cardiotoxicidad). Las dosis habitualmente utilizadas son de 5 a 10 mg. Teniendo en cuenta las dosis equivalentes de antipsicóticos propuestas recientemente [Gardner 2010]<sup>85</sup>, 5 mg de haloperidol equivalen a 200 mg de clozapina, por lo que en caso de administrarlo a un paciente con

---

<sup>82</sup> Lubomski M, Rushworth RL, Tisch S. Hospitalisation and comorbidities in Parkinson's disease: a large Australian retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:324-30.

<sup>83</sup> Gerlach OH, Winogrodzka A, Weber WE. Clinical problems in the hospitalized Parkinson's disease patient: systematic review. *Mov Disord* 2011; 26: 197-208.

<sup>84</sup> Flaherty JH, Gonzales JP, Dong B. Antipsychotics in the treatment of delirium in older hospitalized adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:S269-76.

<sup>85</sup> Gardner D, Murphy A, O'Donnell H, et al. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 2010;167:686-93.

EP estaríamos usando un medicamento formalmente contraindicado a una dosis desproporcionadamente elevada.

Aunque se suele considerar una alternativa al haloperidol, la tiaprida es una benzamida (al igual que sulpirida, amisulprida o metoclopramida) que no esta exenta de producir síntomas extrapiramidales.

Los antipsicóticos “atípicos”, salvo risperidona, no están autorizados en sus fichas técnicas para usos que evoquen el delirium. Afortunadamente, hay datos que apoyan el uso de quetiapina en el delirium. Probablemente su uso sea de elección en este contexto [Hawkins 2013]<sup>86</sup>. No obstante, presenta la desventaja de no disponer de una presentación adecuada para la vía parenteral. En este caso, se podría considerar el uso de benzodiacepinas [Ruiz 2013]<sup>87</sup>. En España, a diferencia de los países anglosajones, no se dispone de la formulación intravenosa de lorazepam. [Skelly 2014]<sup>88</sup>.

## **2.3 MANEJO FARMACOTERAPÉUTICO DE LOS SÍNTOMAS**

### **DIGESTIVOS EN LA EP**

Dentro de los llamados síntomas no motores encontramos también síntomas gastrointestinales, fundamentalmente: estreñimiento (que en ocasiones precede durante muchos años al diagnóstico de la EP), enlentecimiento del vaciado gástrico y disfagia [Jost 2010]<sup>89</sup>. Además, no es infrecuente que los pacientes ingresados con EP presenten náuseas y vómitos durante el ingreso, probablemente como consecuencia del propio tratamiento farmacológico de la enfermedad, aunque también puede deberse a

---

<sup>86</sup> Hawkins SB, Bucklin M, Muzyk AJ. Quetiapine for the treatment of delirium. *J Hosp Med* 2013;8:215-20.

<sup>87</sup> Ruiz MI, Mateos V, Suárez H, et al. Síndrome Confusional Agudo (Delirium) "Guía práctica de diagnóstico y tratamiento". Servicio de Salud Principado de Asturias. Disponible en: <http://www.asturias.es/portal/site/astursalud/>. [Accedido 18/12/2013].

<sup>88</sup> Skelly R, Brown L, Fakis A, et al. Does a specialist unit improve outcomes for hospitalized patients with Parkinson's disease? *Parkinsonism and Related Disorders*. 10.1016/j.parkreldis.2014.09.015.

<sup>89</sup> Jost WH. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's Disease. *J Neurol Sci* 2010 15;289:69-73.

medicamentos administrados durante el periodo perioperatorio, etc... Pueden aparecer al inicio o tras aumentar la dosis de fármacos dopaminérgicos.

El tratamiento procinético de elección tanto para las náuseas y vómitos como para la gastroparesia en estos enfermos es domperidona, un fármaco con acción antidopaminérgica que no cruza la barrera hematoencefálica [Lertxundi 2008, SIGN 2010]<sup>90,91</sup>. No obstante, este fármaco no se puede administrar por vía intravenosa, ya que fue retirado a mediados de los 80 por su efecto arritmogénico. Desgraciadamente, dos nuevos estudios observacionales de casos y controles han cuestionado recientemente la seguridad cardiaca de domperidona, lo que ha conducido a una reevaluación del balance beneficio-riesgo por parte las agencias reguladoras. En concreto, la AEMPS en consonancia con la EMA, ha decidido: restringir las indicaciones autorizadas, reducir la dosis y duración de tratamiento recomendados, establecer nuevas contraindicaciones de uso, además de suspender la autorización de comercialización de las presentaciones rectales para administración pediátrica y las de administración oral superiores a 10 mg/dosis. [Nota AEMPS 24-2011, 4-2014]<sup>92,93</sup>. Por lo tanto y teniendo en cuenta que el trastorno parece ser dosis-dependiente, parece prudente utilizar dosis moderadas, no superiores a 30 mg/día [Lertxundi 2013]<sup>94</sup>.

En EE.UU. se ha usado tradicionalmente trimetobenzamida, medicamento no disponible en España. En un estudio se mostró ineficaz en la prevención de vómitos por

---

<sup>90</sup> Lertxundi U, Peral J, Mora O, et al. Antidopaminergic therapy for managing comorbidities in patients with Parkinson's disease. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65:414-9.

<sup>91</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network/British Thoracic Society. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease 2010. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/113/index.html>. [Accedido 10/06/13].

<sup>92</sup> Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Domperidona y riesgo cardíaco. 2011. Nota informativa 24-2011 Disponible en [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH\\_24-2011.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_24-2011.htm). [Accedido 3/11/2014].

<sup>93</sup> Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Domperidona y riesgo cardíaco: restricciones en Las condiciones de autorización. 2014. Nota informativa 4-2014 Disponible en [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH\\_FV\\_04-2014-domperidona.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_04-2014-domperidona.pdf). [Accedido 29/10/2015].

<sup>94</sup> Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Soralue A, et al. Domperidone in Parkinson's disease: A perilous arrhythmogenic or the gold standard?. *Current Drug Safety* 2013;8:63-68.

apomorfina, y además no está exenta de producir síntomas extrapiramidales [Ondo 2012]<sup>95</sup>.

El antagonista de los receptores 5HT<sub>3</sub> ondansetron parece que es menos eficaz que domperidona, al menos en el tratamiento de las náuseas y vómitos provocados por la apomorfina [Arnold 1997]<sup>96</sup>. También se ha propuesto, aunque sin mucho éxito, para los síntomas psicóticos [Duran-Ferreras 2009]. Lamentablemente, ondansetron también posee un efecto arritmogénico [Nota 14-2012 AEMPS ]<sup>97</sup>.

Aunque desafortunadamente se prescribe con relativa frecuencia [Domingo-Echaburu 2012]<sup>98</sup>, se recomienda evitar metoclopramida en pacientes con EP, que además de empeorar los síntomas motores [Kulisevsky 2013]<sup>99</sup> puede incluso llegar a producir casos de encefalopatía en ocasiones tras una única dosis [Messerschmidt 2012, Robottom 2010]<sup>100,101</sup>.

---

<sup>95</sup> Ondo WG, Hunter C, Ferrara JM, et al. Apomorphine injections: predictors of initial common adverse events and long term tolerability. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:619-22.

<sup>96</sup> Arnold G, Schwarz J, Macher C, et al. Domperidone is superior to ondansetron in acute apomorphine challenge in previously untreated parkinsonian patients - A double blind study. *Parkinsonism Relat Disord* 1997;3:191-3.

<sup>97</sup> Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ondansetron: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma y nuevas recomendaciones de uso. Nota informativa 14-2012. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH\\_FV\\_14-2012.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_14-2012.htm). [Accedido 23.05.2013].

<sup>98</sup> Domingo-Echaburu S, Lertxundi U, Gonzalo-Olazabal E, et al. Inappropriate Antidopaminergic Drug Use in Parkinson's Disease Inpatients. *Cur Drug Ther* 2012; 7: 164-169

<sup>99</sup> Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, et al. Enfermedad de Parkinson avanzada: Características clínicas y tratamiento. Parte II. *Rev Neurol* 2013;28:558-583

<sup>100</sup> Messerschmidt KA, Johnson BR, Khan MA. Encephalopathy associated with metoclopramide use in a patient with Parkinson's disease. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69: 1303-6.

<sup>101</sup> Robottom BJ, Shulman LM, Anderson KE, et al. Metoclopramide-induced encephalopathy in Parkinson disease. *South Med J* 2010;103:178-80.

## 2.4 MANEJO FARMACOTERAPÉUTICO DEL HIPO EN LA EP

Últimamente se empieza a reconocer al hipo como un síntoma no motor más de la EP. En un estudio publicado recientemente en el que se hizo una encuesta a 90 pacientes con EP y a 100 controles emparejados [Miwa 2010]<sup>102</sup>, se observó que el hipo es un síntoma más prevalente de lo estimado, ya que un 20% de los pacientes con EP notificó haber sufrido hipo frente a un 3% de los controles.

En el tratamiento farmacológico de primera línea del hipo incoercible se recomienda clorpromazina, [UpToDate 2013, Prodigy 2013]<sup>103,104</sup> que está contraindicada en la EP. No obstante, algunos autores discrepan sobre que clorpromazina sea el tratamiento de elección del hipo incoercible, en pacientes con o sin EP. Consideran que debería probarse antes baclofeno u omeprazol, y en aquellos pacientes en los que no funcione ninguno de los dos anteriores se podría probar gabapentina o pregabalina, tengan EP o no [Stegmeier-Petroianu 2008]<sup>105</sup>.

---

<sup>102</sup> Miwa H, Kondo T. Hiccups in Parkinson's disease: an overlooked non-motor symptom? *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:249-51.

<sup>103</sup> UpToDate. Overview of hiccups. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-hiccups>. [Accedido 3/5/2013].

<sup>104</sup> Prodigy guidance. Hiccups. Disponible en [www.cks.library.nhs.uk/hiccups](http://www.cks.library.nhs.uk/hiccups). [Accedido 23/5/2013].

<sup>105</sup> Stegmeier-Petroianu A, Petroianu GA. Hiccups and dopamine. *Am J Health Syst Pharm*. 2008 15;65:2092-4.

### 3 REACCIONES ADVERSAS A ANTIDOPAMINÉRGICOS EN LA EP

Como es lógico, la mayor parte de la literatura sobre el uso de antipsicóticos en la EP se ha focalizado en el riesgo de empeoramiento de síntomas motores secundario al bloqueo de receptores dopaminérgicos a nivel central. El riesgo de RAM más infrecuentes en este grupo de pacientes está menos estudiado. Además, es bien sabido que los ensayos clínicos no sirven para detectar RAM infrecuentes y esto es más cierto aun en la psicosis parkinsoniana, en la que los estudios publicados han sido de pequeño tamaño (<100 pacientes en todos los casos). Por lo tanto, la información sobre RAM infrecuentes como el SNM en estos pacientes es más bien anecdótica [Gray 2004, Ryken 1989]<sup>106,107</sup>.

Un aspecto a tener en cuenta es la edad de los pacientes con EP, mayor que la de los pacientes aquejados de trastornos mentales graves tales como esquizofrenia o trastorno bipolar. Esto hace que la comunidad científica se pregunte si el perfil de seguridad de los antipsicóticos es extrapolable a la población de pacientes con EP.

En cuanto a los antieméticos, la información disponible es aún más escasa, tal y como se ha comentado anteriormente. Se dispone de algunos casos publicados de encefalopatía asociada a metoclopramida [Messerschmidt 2012, Robottom 2010]<sup>108,109</sup>. El foco se centra ahora en la domperidona, tradicionalmente (y aún) considerada el “gold-standard” del tratamiento de las náuseas y vómitos, pero cuyo perfil de seguridad

---

<sup>106</sup> Gray NS. Ziprasidone-related neuroleptic malignant syndrome in a patient with Parkinson's disease: a diagnostic challenge. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: 205-7.

<sup>107</sup> Ryken TC, Merrell AN. Haloperidol-induced neuroleptic malignant syndrome in a 67-year-old woman with parkinsonism. *West J Med* 1989; 151: 326-8.

<sup>108</sup> Messerschmidt KA, Johnson BR, Khan MA. Encephalopathy associated with metoclopramide use in a patient with Parkinson's disease. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69: 1303-6.

<sup>109</sup> Robottom BJ, Shulman LM, Anderson KE, et al. Metoclopramide-induced encephalopathy in Parkinson disease. *South Med J* 2010;103:178-80.



ha sido recientemente cuestionado debido a su riesgo arritmogénico [Lertxundi 2013]<sup>110</sup>.

---

<sup>110</sup> Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Soraluze A, et al. Domperidone in Parkinson's disease: A perilous arrhythmogenic or the gold standard?. *Current Drug Safety* 2013;8:63-68.

## 4 CARGA ANTICOLINÉRGICA EN LA EP

La belladona (*Atropa belladonna*) se introdujo como tratamiento para la EP ya en el siglo XIX [Knapp 1992]<sup>111</sup>. Desde entonces, los anticolinérgicos (biperideno, trihexifenidilo y benztropina) han seguido siendo una de las clases de fármacos antiparkinsonianos disponibles en el arsenal farmacoterapéutico. Sin embargo, los fármacos con actividad anticolinérgica pueden producir un efecto deletéreo en el sistema nervioso central como alteraciones cognitivas, especialmente en las personas de edad avanzada. Por lo tanto, es necesario extremar la precaución cuando se prescriben en personas con disfunción cognitiva previa. En este sentido, hay que tener en cuenta que la demencia tiene una prevalencia de hasta el 80-90% en las fases más avanzadas de enfermedad [Weintraub 2011]<sup>112</sup>. Otro potencial efecto nocivo del uso de anticolinérgicos en la EP radica en que su uso en pacientes en tratamiento con inhibidores de la colinesterasa (que como se ha indicado anteriormente constituyen los fármacos más utilizados para tratar la demencia en la EP) podría frenar el efecto beneficioso de estos últimos debido a una interacción farmacodinámica [American Expert Panel 2012]<sup>113</sup>.

Tampoco conviene perder de vista los efectos anticolinérgicos periféricos como taquicardia, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa, etc. Hay que tener en cuenta que muchos pacientes con EP ya sufren cierto grado de disfunción del sistema nervioso autónomo [Wood 2010]<sup>114</sup>.

---

<sup>111</sup> Kapp W J. The history of drugs for the treatment of Parkinson's disease. *Neural Transm Suppl.* 1992;38:1-6.

<sup>112</sup> Weintraub D, Chen P, Ignacio RV, et al. Patterns and trends in antipsychotic prescribing for Parkinson's disease psychosis. *Arch Neurol* 2011; 68: 899-904.

<sup>113</sup> American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616-31.

<sup>114</sup> Wood LD, Neumiller JJ, Setter SM, Dobbins EK. Clinical review of treatment options for select nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010;8:294-315.

Teniendo en cuenta todos los factores mencionados anteriormente, es fácil entender por qué hoy en día los anticolinérgicos raramente se utilizan para tratar EP, con la excepción de los pacientes más jóvenes sin disfunción cognitiva en los que el temblor constituye el síntoma limitante [Goetz 2014]<sup>115</sup>.

Por otra parte, la toxicidad anticolinérgica es a menudo el resultado de la suma de la aportación de múltiples medicamentos y metabolitos en lugar de una consecuencia de la acción de un solo compuesto. Por lo tanto, el tratamiento de las comorbilidades (por ejemplo, incontinencia urinaria, psicosis y depresión) con fármacos con propiedades anticolinérgicas podría contribuir a agravar el problema. De hecho, los criterios explícitos para detectar prescripciones potencialmente inapropiados en el anciano [American Geriatrics Society 2012, O'Mahony 2015]<sup>116,117</sup> dedican una sección específica a la toxicidad por fármacos anticolinérgicos.

La medida de la actividad anticolinérgica sérica ha sido tradicionalmente considerada el “gold-standard” para estimar la carga anticolinérgica global. Pero es una técnica cara y no está disponible para la mayoría de los clínicos. Además, aunque bien correlacionada con la actividad anticolinérgica periférica, se ha demostrado una correlación baja con efectos anticolinérgicos centrales [Mulsant 2003]<sup>118</sup>. Por estas razones, se han desarrollado diferentes escalas cuantitativas para estimar la carga anticolinérgica total sumando la puntuación asignada a los diferentes fármacos prescritos en un paciente concreto. Existen muchas listas de medicamentos pero difieren sustancialmente tanto en los medicamentos incluidos como en el grado de actividad

---

<sup>115</sup> Goetz CG, Pal G. Initial management of Parkinson's disease. *BMJ*. 2014;349:g6258.

<sup>116</sup> American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616-31.

<sup>117</sup> O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44:213-8.

<sup>118</sup> Mulsant B, Pollock B, Kirshner M, et al. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 198-203.

anticolinérgica que asignan a cada compuesto [Lertxundi 2013]<sup>119</sup>. Actualmente se dispone de una lista de medicamentos elaborada a partir de una revisión sistemática de todas las listas publicadas [Duran 2013]<sup>120</sup>.

---

<sup>119</sup> Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, et al. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. 2013. *Psychogeriatrics* 13:17–24.

<sup>120</sup> Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1485-96.



# OBJETIVOS



Los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) ingresan en el hospital más frecuentemente y durante más tiempo que otros pacientes del mismo grupo de edad sin EP. El motivo de ingreso es a menudo diferente de su enfermedad de base, y en muchas ocasiones son atendidos en servicios en los que el personal posee conocimientos más limitados de la enfermedad. Tanto los errores en la administración del tratamiento antiparkinsoniano como el uso inapropiado de fármacos con acción antidopaminérgica en el sistema nervioso central conllevan un riesgo de deterioro motor y complicaciones de diversa gravedad. Además, la información sobre reacciones adversas en pacientes con EP no está suficientemente estudiada y existen dudas sobre si el perfil de seguridad de fármacos con actividad antidopaminérgica es extrapolable a los pacientes con EP.

Por otra parte, es conocido el potencial efecto nocivo del uso de fármacos con actividad anticolinérgica en pacientes con EP debido, entre otros, al hecho de que pueden producir un efecto deletéreo en el sistema nervioso central como alteraciones cognitivas, especialmente en las personas de edad avanzada, al riesgo de interacciones farmacodinámicas en pacientes en tratamiento con inhibidores de la colinesterasa, o a sus efectos anticolinérgicos periféricos.

Teniendo en consideración la situación descrita, queda patente la necesidad de profundizar en el conocimiento del manejo farmacoterapéutico de los pacientes con EP, por lo que los objetivos de la presente tesis doctoral han sido:

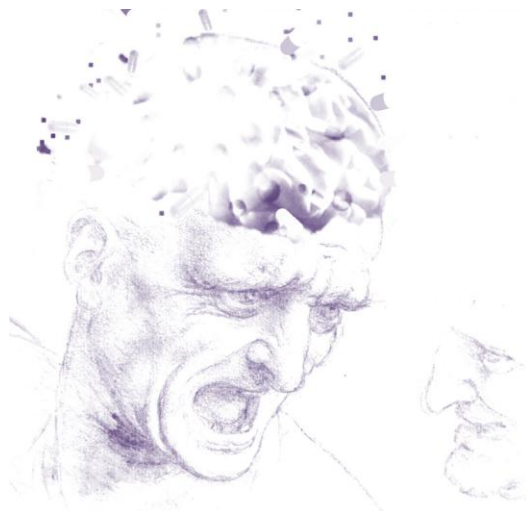


- 1) Evaluar el uso de antidopaminérgicos con acción central (antipsicóticos y antieméticos) y el cumplimiento de las pautas de dosificación con levodopa en pacientes ingresados con EP en los hospitales de agudos de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud en el periodo 2011-2012.
- 2) Analizar la prevalencia de errores de medicación en los pacientes con EP en los hospitales de agudos de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud en el periodo 2011-2012. y evaluar su influencia sobre la mortalidad y el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes hospitalizados con EP.
- 3) Analizar de las reacciones adversas a antidopaminérgicos de acción central en pacientes con EP notificadas al sistema español de farmacovigilancia (FEDRA), y compararlas con las descritas en la literatura.
- 4) Determinar la carga anticolinérgica total en los pacientes con EP ingresados en los hospitales de agudos de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud en el periodo 2011-2012. y analizar tanto las diferentes escalas de medida como los principios activos implicados más frecuentemente.

# **DESARROLLO**



# CAPITULO I



## **EVALUACIÓN DE LA UTILIZACIÓN DE ANTIDOPAMINÉRGICOS CON ACTIVIDAD CENTRAL Y DEL CUMPLIMIENTO DE LAS PAUTAS DE DOSIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIPARKINSONIANO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PARKINSON INGRESADOS EN LOS HOSPITALES DE AGUDOS DE OSAKIDETZA-SERVICIO VASCO DE SALUD**

*Lertxundi U, Isla A, Solinís MA, Domingo-Echaburu S, Hernández R, García-Moncó JC. A proposal to prevent omissions and delays of antiparkinsonian drug administration in hospitals. The Neurohospitalist. 2015;5:53-54*



## 1 INTRODUCCION

Uno de los desafíos más importantes en la EP es el manejo de la farmacoterapia, tanto en lo que al tratamiento específico de la EP se refiere como en cuanto a la prescripción de medicamentos para el manejo de las comorbilidades.

Los pacientes con EP ingresan más a menudo y durante más tiempo que otros pacientes del mismo grupo etario [Aminoff 2011]<sup>121</sup>. Además, el motivo del ingreso es muy frecuentemente diferente de su enfermedad de base, y en muchas ocasiones son atendidos en servicios en los que el personal posee conocimientos más limitados de la enfermedad [Temlett 2006]<sup>122</sup>.

En este sentido, un estudio prospectivo llevado a cabo en Maastricht (Holanda) demostró que los errores en la administración del tratamiento antiparkinsoniano (tanto la prescripción de fármacos contraindicados como los errores en la administración de levodopa) son la causa más importante del deterioro motor durante el ingreso [Gerlach 2013]<sup>123</sup>.

Con respecto al tratamiento específico de la EP, existen en la literatura trabajos que describen la frecuencia con la que la levodopa no se administra a su debido tiempo en pacientes ingresados, y sus consecuencias clínicas [Lertxundi 2014]<sup>124</sup>. Los tratamientos con fármacos antiparkinsonianos implican a menudo múltiples administraciones diarias [Pagonabarraga 2014]<sup>125</sup>, lo que se traduce en incumplimiento de los intervalos de dosificación (omisión o retraso en la toma). Estos errores durante el

---

<sup>121</sup> Aminoff MJ, Christine CW, Friedman JH, et al. National Parkinson Foundation Working Group on Hospitalization in Parkinson's disease. Management of the hospitalized patient with Parkinson's disease: current state of the field and need for guidelines. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 139-45.

<sup>122</sup> Temlett JA, Thompson PD. Reasons for admission to hospital for Parkinson's disease. *Intern Med J* 2006; 36: 524-6.

<sup>123</sup> Gerlach OH, Broen MP, Weber WE. Motor outcomes during hospitalization in Parkinson's disease patients: A prospective study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:737-41.

<sup>124</sup> Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Irigoyen I, et al. Desafíos farmacoterapéuticos en el paciente ingresado con enfermedad de parkinson. *Rev Neurol* 2014;58: 353-64.

<sup>125</sup> Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Tratamiento dopaminérgico en la enfermedad de Parkinson: ¿qué puede ofrecer cada familia terapéutica? *Rev Neurol* 2014; 58: 25-34.

tratamiento con levodopa pueden tener consecuencias que varían enormemente de unos pacientes a otros. Algunos toleran relativamente bien los retrasos en la administración, pero la suspensión brusca de la medicación puede incluso producir el síndrome de hiperpirexia-parkinsonismo, indistinguible del síndrome neuroléptico maligno [Lertxundi 2014]<sup>126</sup>.

Los ingresos en unidades quirúrgicas pueden resultar especialmente complicados debido a que es frecuente que existan períodos de *nil per os* ('nada por boca') en la fase perioperatoria, y por lo tanto se pueden omitir tomas de levodopa. Por ello se ha publicado un algoritmo para intentar facilitar el manejo de estos pacientes [Brennan 2010]<sup>127</sup>. En los casos en los que no se pueda utilizar la vía oral, se propone usar apomorfina subcutánea o parches de rotigotina ajustando la dosis en función de la dosis equivalente total estimada de levodopa, hasta que la vía oral vuelva a estar disponible. Diversos estudios publicados reflejan la magnitud actual del problema. Por ejemplo, en un estudio de pequeño tamaño realizado en nuestro medio (Hospital Alto Deba) se omitió la administración de levodopa en un 16% de los ingresos [Domingo-Echaburu 2012]<sup>128</sup>.

Por otra parte, los pacientes con EP presentan en ocasiones síntomas (alteraciones psicóticas, náuseas, vómitos) que tradicionalmente se manejan con fármacos de acción antidopaminérgica, lo que puede suponer un problema ya que la administración de este tipo de medicamentos puede empeorar los síntomas motores de la enfermedad, de forma análoga a la administración inadecuada de levodopa [Lertxundi 2014]<sup>126</sup>.

---

<sup>126</sup> Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Irigoyen I, et al. Desafíos farmacoterapéuticos en el paciente ingresado con enfermedad de parkinson. Rev Neurol 2014;58: 353-64.

<sup>127</sup> Brennan KA, Genever RW. Managing Parkinson's disease during surgery. BMJ 2010;341:c5718.

<sup>128</sup> Domingo-Echaburu S, Lertxundi U, Gonzalo-Olazabal E, et al. Inappropriate Antidopaminergic Drug Use in Parkinson's Disease Inpatients. Cur Drug Ther 2012; 7: 164-9.

Teniendo en consideración que tanto la edad avanzada como la existencia previa de demencia y depresión (muy frecuentes en la EP) son factores de riesgo para sufrir delirium [Boorsma 2012]<sup>129</sup> los pacientes con EP, especialmente aquellos hospitalizados, están probablemente aún más expuestos que el resto de la población a sufrir este problema y, consecuentemente, se encuentran en riesgo de recibir prescripciones inapropiadas de antipsicóticos con actividad antidopaminérgica a nivel central.

Por otro lado, no es infrecuente que los pacientes con EP presenten náuseas y vómitos, en ocasiones como consecuencia del propio tratamiento farmacológico de la enfermedad. En caso de ser persistentes, el tratamiento de elección es la domperidona, un antidopaminérgico que no cruza la barrera hematoencefálica [Lertxundi 2008]<sup>130</sup>. En todo caso se recomienda evitar la metoclopramida.

Teniendo en consideración la situación descrita, es necesario conocer la situación actual sobre el manejo farmacoterapéutico de los síntomas psicóticos-delirium, náuseas y vómitos y el respeto de los horarios de administración de la levodopa en los hospitales de agudos de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. Este conocimiento nos permitirá posteriormente tomar medidas que redunden en una mejor atención a los pacientes con EP durante su estancia hospitalaria y diseñar estrategias con el fin de mejorar su tratamiento, lo que implica la concienciación tanto del personal sanitario del hospital como de los pacientes y sus familiares.

---

<sup>129</sup> Boorsma M, Joling KJ, Frijters DH, et al. The prevalence, incidence and risk factors for delirium in Dutch nursing homes and residential care homes. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012;27:709-15.

<sup>130</sup> Lertxundi U, Peral J, Mora O, et al. Antidopaminergic therapy for managing comorbidities in patients with Parkinson's disease. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65:414-9.



## 2 MATERIAL Y METODOS

### 2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo observacional de 2 años de duración, durante el periodo comprendido entre enero de 2011 y diciembre de 2012 en todos los hospitales de agudos de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud.

Para la realización de este estudio se utilizó la información obtenida de las bases de datos de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. Dichas bases de datos codifican a los pacientes con un único identificador encriptado denominado “numero de identificación del paciente”, lo que permite vincular datos de diferentes fuentes (bases de datos) para un mismo paciente. Cualquier dato que permitiera conocer la identidad de los sujetos fue excluido. Con este sistema, no es posible acceder a datos adicionales de la historia del paciente, lo que asegura la anonimización.

El Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi (CEIC-Euskadi) autorizó la realización del estudio (código PI201352). Debido a que los datos fueron recibidos de forma anónima y encriptada no fue necesario obtener un consentimiento informado para cada paciente.

Se seleccionaron los once hospitales de agudos de la red de Osakidetza - Servicio Vasco de Salud, i.e: Hospital de Alto deba, Hospital Universitario de Basurto, Hospital de Bidasoa, Hospital Universitario de Cruces, Hospital Universitario de Donostia, Hospital de Galdakao-Usánsolo, Hospital de Mendara, Hospital de San Eloy, Hospital Universitario de Álava (Sede Santiago Apóstol, sede Txagorritxu) y el Hospital de Zumarraga.

Para identificar la cohorte de pacientes se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión, basados tanto en códigos diagnósticos como en el tratamiento farmacológico:

Se seleccionaron todos los pacientes en los que se hubiera asignado el código 332.0 (Enfermedad de Parkinson) de la 9ª versión de la Clasificación Internacional de Enfermedades-9-Modificación Clínica (CIE-9-MC)<sup>131</sup>, bien como motivo de ingreso (diagnóstico principal) o como diagnóstico secundario, en cualquier nivel asistencial (ingreso hospitalario, urgencias, consultas externas, hospitalización a domicilio u hospital de día).

Con objeto de aumentar la sensibilidad, se eligieron todos los ingresos de los pacientes que teniendo un código 332.0 en algún episodio, hubieran reingresado durante el periodo de estudio, aunque en dicho ingreso se hubiera omitido el código diagnóstico.

De todos ellos únicamente se seleccionaron aquellos pacientes a los que se prescribió algún tratamiento antiparkinsoniano durante el ingreso, definido como cualquier medicamento del grupo N04B de la clasificación ATC<sup>132</sup>. Los agonistas dopaminérgicos (N04B) se utilizan principalmente para la EP. No se tuvieron en cuenta los anticolinérgicos (grupo N04A) porque su uso es residual en la EP y se usan muy frecuentemente para el tratamiento de los síntomas extrapiramidales inducidos por neurolepticos en pacientes psicóticos.

También se incluyeron los pacientes que aun no teniendo ningún tratamiento dopaminérgico del grupo N04B prescrito durante su ingreso hospitalario sí dispusieron

---

<sup>131</sup> Edición electrónica de la CIE 9MC. Disponible en: [http://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index\\_9\\_mc.html](http://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index_9_mc.html). [Accedido 3/11/2014]

<sup>132</sup> Clasificación ATC/DDD 2014. Disponible en: [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/). [Accedido 3/11/2014].

de un tratamiento crónico activo en el programa de la receta electrónica (PRESBIDE) previo al ingreso.

A pesar de que hay evidencia más reciente de que la exactitud está mejorando [Burns 2012]<sup>133</sup>, estudios previos [Swarztrauber 2005]<sup>134</sup> habían identificado problemas en la diferenciación de los códigos correspondientes a la EP (332.0) y parkinsonismo secundario (332.1). Por este motivo se decidió excluir aquellos pacientes con un código diagnóstico CIE-9-MC de parkinsonismo secundario (332.1) en cualquier episodio de cualquier área asistencial del estudio. Además, los pacientes fueron excluidos de la cohorte si tuvieron algún código CIE-9-MC de trastorno mental grave en cualquier episodio (trastorno bipolar, esquizofrenia, depresión psicótica), ya que estos trastornos suelen requerir el uso de antipsicóticos: Los códigos CIE-9-MC excluidos fueron: 293.81, 293.82, 297.0, 297.1, 297.2, 297.3, 297.8, 297.9, 298.0, 298.1, 298.2, 298.3, 298.4, 298.8, 298.9, 368.16, y 780.1. Los pacientes con algún código de enfermedad hipofisaria (definido como 253\*) fueron asimismo excluidos, ya que suelen requerir tratamiento con agonistas dopaminérgicos. En la tabla 1 se expone un resumen de los criterios de inclusión y exclusión.

---

<sup>133</sup> Burns EM, Rigby E, Mamidanna R, et al. Systematic review of discharge coding accuracy. *J Public Health (Oxf)*. 2012;34:138-48.

<sup>134</sup> Swarztrauber K, Anau J, Peters D. Identifying and distinguishing cases of parkinsonism and Parkinson's disease using ICD-9 CM codes and pharmacy data. *Mov Disord* 2005;20:964-70.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión del estudio.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ingresos en los que se haya utilizado el código CIE-9-MC de EP (332.0) durante los años 2011-2012</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Código CIE-9-MC de parkinsonismo secundario (332.1) en cualquier episodio de cualquier área asistencial</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ingresos de hospitales de agudos de Osakidetza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Código CIE-9-MC de trastorno mental grave en cualquier área asistencial 293.81, 293.82, 297.0, 297.1, 297.2, 297.3, 297.8, 297.9, 298.0, 298.1, 298.2, 298.3, 298.4, 298.8, 298.9, 368.16, y 780.1.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Orden médica disponible en <i>e-Osabide</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Código CIE-9-MC de enfermedad hipofisaria 253*</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento con algún fármaco del grupo N04B durante el ingreso</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes sin tratamiento con algún fármaco del grupo N04B en el hospital pero con tratamiento activo en el programa de receta electrónica</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ingresos de esos mismos pacientes posteriores al ingreso seleccionado en primera instancia, aun cuando no se hubiera codificado el código 332.0</li> </ul>	

## 2.2 OBTENCIÓN DE DATOS

Se obtuvieron los datos de prescripciones y administración del programa de prescripción electrónica intrahospitalaria de Osakidetza-SVS (*e-Osabide*). Desde el año 2011, todos los hospitales (de agudos, media y larga estancia o psiquiátricos) de Osakidetza-SVS comparten este programa informático, que permite una gestión integral de la farmacoterapia (prescripción, validación farmacéutica y administración).

Se recogieron los siguientes datos clínico-demográficos de los pacientes: edad, sexo, centro, servicio de ingreso, fecha de ingreso, fecha de alta, desenlace del ingreso, tipo de ingreso (urgente o programado), tratamiento farmacológico prescrito (principio activo, código ATC, dosis, frecuencia, vía de administración, nombre comercial, fecha de inicio, fecha de fin, código del profesional, observaciones). Asimismo, se recogió información sobre si el medicamento había sido prescrito como parte integrante de un protocolo de prescripción y de si había sido prescrito como “si precisa” (“PRN= *pro re nata*) o no. Las prescripciones PRN son prescripciones condicionadas, por ejemplo, a que el paciente presente determinados síntomas.

Por otra parte se recogió información sobre la administración de los medicamentos por parte del personal de enfermería. El programa *e-Osabide*, permite recoger información sobre la dosis y horario de administración, así como de las posibles incidencias, resumidas en la tabla 2 y la figura 1: La dosis se administró en el momento en el que fue prescrita; no existe registro de la administración; la dosis se administra con un horario diferente al que fue prescrito; la dosis no se administró (en este caso también se recoge información del motivo de la no administración).

Tabla 2. Información recogida mediante el registro electrónico de la administración de medicamentos en el programa *e-Osabide*.

---

Enfermería indica que el medicamento se administra en la franja horaria (1 hora) en el que fue prescrito. La toma queda de color azul claro.

---

Enfermería no indica si el medicamento ha sido administrado o no. La toma queda de color blanco

---

Enfermería firma la toma a una hora diferente a la que estaba prescrita. La toma queda en color azul claro

---

Enfermería indica que NO se ha administrado la dosis. En este caso el programa obliga a elegir un motivo, que puede ser:

- Decisión médica
  - Ayuno (*Nil per os*)
  - Negativa del paciente
  - Intolerancia oral
  - Medicamento no disponible a tiempo
  - Paciente dormido
  - Incompatibilidad clínica
  - Paciente fuera la unidad
  - Error
  - No necesario
- 

La información sobre los tratamientos crónicos activos, necesaria para obtener información sobre omisiones del tratamiento antiparkinsoniano durante el ingreso, se obtuvo de la base de datos PRESBIDE. Dicho programa incluye la información sobre los medicamentos dispensados en farmacias del País Vasco a cargo del departamento de salud del Gobierno Vasco que hayan sido prescritos electrónicamente.

**Toma administrada**

**No se ha indicado si la toma ha sido administrada o no**

**Administrado:**  **No Administrado:**

**Motivo:** AUSENCIA TEMPORAL PACIENTE

**Observaciones:** DEVOLUCION MEDICAMENTO  
INTOLERANCIA ORAL  
INDICACION MEDICA  
NEGATIVA DEL PACIENTE  
**AUSENCIA TEMPORAL PACIENTE**  
AUSENCIA DE MEDICAMENTO  
EL PACIENTE ESTA DORMIDO  
POR ERROR  
POR AYUNO  
INCOMPATIBILIDAD CLINICA  
NO PRECISA

**Profesional:**

**En este caso es obligatorio indicar el MOTIVO de la no administración**

**Se indica que la toma NO se ha administrado**

Medicamento	24/10/2014	19/10/2014
OMEPRAZOL 20 MG CAPSULAS ORAL-24 H	20 MG	
EXFORGE HCT 10/160/12,5MG 28 COMP ORAL-DE	160 MG	
ATORVASTATINA 10 MG COMPRIMIDOS ORAL-CENA		
ZALDIAR 37,5/325MG COMP EFERV ORAL-C 8H		
OLANZAPINA 2,5 MG COMPRIMIDOS ORAL-COCE		2,5 MG
LORAZEPAM 1 MG COMPRIMIDOS ORAL-DCC	1 MG	1 MG
LORMETAZEPAN 2 MG COMPRIMIDOS ORAL-NOCHE		
MIRTAZAPINA FLAS 15 MG COMPRIMIDO ORAL-NOCHE		
PRISTIQ 50 MG COMPRIMIDOS ORAL-DE	50 MG	
DEPAKINE CRONO 500 MG COMPRIMIDOS ORAL-CENA		
NICOTINELL 21 MG/24 HORAS PARCHES TRANS-24 H		21 MG
VERUFIL TOPIC-LIBRE		

Figura 1. Posibilidades en la firma electrónica en el programa e-osabide

## **2.3 EVALUACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA**

De las bases de datos anteriormente mencionadas se obtuvieron los siguientes datos clínico-demográficos: Número de ingresos por hospital, edad media de los pacientes ingresados, estancia media, sexo, índice de comorbilidad de Charlson, dosis equivalente de levodopa media por ingreso, servicio de ingreso, motivo de ingreso (diagnóstico principal), desenlace del ingreso, tratamiento antiparkinsoniano prescrito durante el ingreso, prescripción de opioides y finalmente el tratamiento para la demencia prescrito durante el ingreso.

Asimismo, se obtuvo información sobre el tratamiento farmacoterapéutico de la enfermedad. Se midieron: la prescripción y/o administración de medicamentos con actividad antidopaminérgica a nivel central, tanto antipsicóticos como antieméticos, expresado tanto en porcentaje de pacientes como porcentaje de ingresos, y el incumplimiento de las pautas de dosificación del tratamiento antiparkinsoniano, tanto las omisiones completas del tratamiento como la omisión injustificada de tomas.

### **2.3.1 DATOS CLINICO-DEMOGRÁFICOS**

#### **2.3.1.1 NÚMERO DE INGRESOS, EDAD MEDIA, ESTANCIA MEDIA Y SERVICIO DE INGRESO**

Se calculó el número de ingresos de pacientes con EP por hospital, así como la edad media de los pacientes ingresados, el sexo y la estancia media. Se obtuvo asimismo el número de ingresos de pacientes con EP por servicio. Además, se analizó si el hospital disponía de un servicio de neurología o no.



### 2.3.1.2 DIAGNÓSTICO PRINCIPAL

Se determinó el número de códigos diagnósticos por ingreso, así como los motivos de ingreso (diagnostico principal) más frecuentes, considerándose como tales aquellos que aparecieron en al menos 20 ó más ingresos.

### 2.3.1.3 ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

El índice de comorbilidad de Charlson predice la mortalidad de un paciente en función de una serie de condiciones comórbidas como enfermedad cardiaca, SIDA o cáncer (ver tabla 3). A cada condición se le asigna una puntuación de 1, 2, 3 ó 6 dependiendo del riesgo de fallecer asociado a esta condición. Después se suman las puntuaciones de manera que se obtiene una puntuación total.

En nuestro caso, el índice de comorbilidad de Charlson se calculó para cada ingreso utilizando los códigos CIE-9-MC al alta. Se utilizó el algoritmo publicado por Quan y cols en el año 2005 [Quan 2005]<sup>135</sup>. En la tabla 3 se pueden consultar los códigos CIE-9-MC utilizados para el cálculo.

### 2.3.1.4 TRATAMIENTO ANTIPARKINSONIANO PRESCRITO

Se recogió información acerca del tratamiento antiparkinsoniano prescrito de los pacientes ingresados (medicamento, grupo terapéutico,... etc).

---

<sup>135</sup> Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining Comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. Med Care 2005; 43: 1130-9.

Tabla 3. Códigos CIE-9-MC utilizados en el cálculo del índice de comorbilidad. Adaptado de Quan y cols.

Comorbilidades	Códigos CIE-9-MC	Puntuación
Infarto de miocardio	410*, 412*	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.03, 404.11, 404.13, 404.91, 404.93, 425.4–425.9, 428*	1
Enfermedad arterial periférica	093.0, 437.3, 440*, 441*, 443.1–443.9, 47.1, 557.1, 557.9, V43.4	1
Enfermedad cerebrovascular	362.34, 430*–438*	1
Demencia	290*, 294.1, 331.2	1
Enfermedad pulmonar crónica	416.8, 416.9, 490*–505*, 506.4, 508.1, 508.8	1
Enfermedad reumática	446.5, 710.0–710.4, 714.0–714.2, 714.8, 725*	1
Úlcera péptica	531*–534*	1
Enfermedad hepática leve	070.22, 070.23, 070.32, 070.33, 070.44, 070.54, 070.6, 070.9, 570*, 571*, 573.3, 573.4, 573.8, 573.9, V42.7	1
Diabetes no complicada	250.0–250.3, 250.8, 250.9	1
Diabetes complicada	250.4–250.7	2
Hemiplejia o paraplejia	334.1, 342*, 343*, 344.0–344.6, 344.9	2
Enfermedad renal	403.01, 403.11, 403.91, 404.02, 404.03, 404.12, 404.13, 404.92, 404.93, 582*, 583.0–583.7, 585*, 586*, 588.0, V42.0, V45.1, V56*	2
Cualquier cáncer (incluyendo linfomas y leucemias) excepto neoplasia maligna cutánea	140*–172*, 174*–195.8, 200*–208*, 238.6	2
Enfermedad hepática moderada-grave	456.0–456.2, 572.2–572.8	3
Tumor sólido metastásico	196*–199*	6
VIH-SIDA	042*–044*	6

Ejemplo: Paciente de 73 años que en el informe de alta de un ingreso en el servicio de Neumología tiene codificadas los siguientes diagnósticos:

Motivo de ingreso (diagnóstico principal): Neumonía no complicada: 599. Diagnósticos secundarios: 250.0 diabetes, 531.1. Úlcera péptica aguda con perforación.

El índice de Charlson sería de: Diabetes: 1 punto, úlcera: 1 punto. **Valor total: 2 puntos**

## 2.3.1.5 DOSIS EQUIVALENTE DE LEVODOPA

La dosis equivalente de levodopa (LED) se calculó el primer día de cada ingreso utilizando las equivalencias propuestas por Tomlinson y cols [Tomlinson 2010]<sup>136</sup>.

Tabla 4. Factores de conversión para el cálculo de la dosis equivalente de levodopa (LED)

Principio activo	Factor de conversión
Levodopa de liberación inmediata	1
Levodopa de liberación controlada	0,75
Entacapona*	LD 0,33
Tolcapona*	LD 0,5
Duodopa ®	1,11
Pramipexol	100
Ropirinol	20
Rotigotina	30
Selegilina	10
Rasagilina	100
Amantadina	1
Apomorfina	10
Bromocriptina	10
Cabergolina**	NA
Pergolida**	NA

\*Independientemente de la dosis de entacapona o tolcapona, es la dosis de levodopa la que se multiplica por 0,33 o por 0,5 para obtener el subtotal. \*\* Medicamentos no sustituibles. NA: No aplicable

En la tabla 5 se puede consultar un ejemplo del cálculo de la dosis equivalente de levodopa (LED): Paciente en tratamiento con Stalevo ® 100/50/200 (levodopa/carbidopa/entacapona) 4 comp/día, un comprimido de Azilect® 1 mg/día (rasagilina), 1 comprimido de Amantadina Level ®200 mg/día y un comprimido de Requip® de 2mg/día (ropirinol) y un comprimido de Sinemet retard® de 100 mg (levodopa de liberación retardada) 1 comp/día.

<sup>136</sup> Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2649-53.

Tabla 5. Ejemplo de cálculo de dosis equivalente de levodopa (LED)

Medicamento/Principio activo	Dosis/día ejemplo (mg)	Factor de conversión	Subtotal (mg)
Stalevo® (levodopa de acción rápida)	400	1	400
Stalevo® (entacapona)	800	0,33 X dosis de levodopa de liberación inmediata (en este caso 400 mg)	132
Azilect® (rasagilina)	1	100	100
Amantadina Leve®	200	1	200
Requip® (ropirinol)	2	20	40
Sinemet Retard® (levodopa de liberación retardada)	100	0,75	75
<b>TOTAL LED</b>			<b>947 mg/día</b>

### 2.3.1.6 PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS PARA LA DEMENCIA AL INGRESO

Para tener en cuenta a los pacientes con demencia se consideró la prescripción de cualquier fármaco de la clasificación N06D (fármacos para la demencia según la clasificación ATC de la OMS) durante el ingreso<sup>137</sup>.

### 2.3.1.7 PRESCRIPCIÓN DE OPIÁCEOS AL INGRESO

Se registró la prescripción de cualquier medicamento opiáceo, definido como cualquier medicamento del grupo N02A (fármacos opioides) de la clasificación ATC de la OMS<sup>138</sup>.

### 2.3.1.8 DESENLACE DEL INGRESO

El desenlace del ingreso puede ser alguno de los siguientes: Alta médica al domicilio habitual, fallecido, traslado a hospital de larga y media estancia, alta médica a

<sup>137</sup> Clasificación ATC/DDD 2014. Disponible en: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). [Accedido 3/11/2014].

<sup>138</sup> Clasificación ATC/DDD 2014. Disponible en: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). [Accedido 3/11/2014].

hospitalización a domicilio, traslado a hospital de agudos, alta médica a residencia social o alta voluntaria y otras causas.

## **2.4 ERRORES EN LA FARMACOTERAPIA**

### **2.4.1 USO DE ANTIDOPAMINÉRGICOS INAPROPIADOS**

#### **2.4.1.1 ANTIPSICÓTICOS**

Todos los antipsicóticos del grupo N05A excepto clozapina y quetiapina se consideraron inapropiados. Se excluyó al litio, que a pesar de estar incluido en el grupo de antipsicóticos de la clasificación ATC se utiliza como eutimizante (estabilizante del ánimo) en el trastorno bipolar.

#### **2.4.1.2 ANTIEMÉTICOS/PROKINÉTICOS**

De entre los antieméticos se consideró como inapropiado cualquier fármaco del grupo A03F (propulsivos), excepto domperidona (A03FA03) y ondansetron (ATC: A04AA01).

### **2.4.2 INCUMPLIMIENTO DE LAS PAUTAS DE DOSIFICACIÓN DE LEVODOPA**

Se identificaron dos tipos de errores: omisiones completas del tratamiento y dosis omitidas. El primero se definió como aquel en el que el paciente no recibió ningún tratamiento antiparkinsoniano durante el ingreso a pesar de tener un tratamiento activo prescrito en PRESBIDE. Dicho programa incluye la información sobre los fármacos dispensados en farmacias del País Vasco a cargo del departamento de salud del Gobierno Vasco que hayan sido prescritos electrónicamente. De esa manera se pudo obtener información acerca de los tratamientos omitidos durante el ingreso.

El segundo se obtuvo analizando los registros de firma electrónica del programa *e-Osabide*. Se obtuvo información del motivo de la no administración así como del número total de tomas omitidas. De todas las opciones de no administración seleccionables en el programa *e-Osabide*, se consideraron como motivos no justificados los siguientes: a) Intolerancia oral o ayuno, siempre y cuando durante ese ingreso no se utilizara ninguna alternativa de las descritas en la literatura (parches de rotigotina, apomorfina subcutánea, otras formas o vías de administración de levodopa); b) medicamento no disponible a tiempo; c) paciente fuera de la unidad. Se optó por no considerar como inapropiadas el resto de alternativas por no disponer de información suficiente para ello en el registro electrónico de la firma de administración. Es decir, se seleccionaron únicamente aquellas situaciones en las que se dispusiera de información suficiente para verificar si la omisión estaba justificada o no.

## **2.5 ANÁLISIS DE LA PRESCRIPCIÓN CRÓNICA (PRESBIDE)**

Para el análisis de la prescripción crónica ambulatoria se utilizó como fuente de información el módulo de prescripción electrónica del Servicio-Vasco de salud PRESBIDE, programa que incluye toda la información sobre los fármacos dispensados en farmacias del País Vasco a cargo del departamento de salud del Gobierno Vasco.

Se analizó la prescripción ambulatoria tanto de antipsicóticos como de antieméticos previa al ingreso de los pacientes seleccionados con los criterios anteriormente mencionados.

## 2.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico de los datos se utilizaron los siguientes programas: Microsoft Excel y SPSS v 22 (SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp).

En primer lugar se utilizó estadística descriptiva (proporciones e IC 95%, media, mediana) para analizar y estimar la prevalencia de las variables de interés en la población como: edad, sexo, estancia media, dosis equivalente de levodopa, pacientes con demencia, porcentaje de prescripción y administración de antipsicóticos y antieméticos (tanto apropiados como inapropiados), omisión de levodopa y omisión no justificada de tomas de levodopa. Posteriormente, se evaluó la posible influencia de las diferentes variables sobre la mortalidad y la duración de la estancia de los pacientes ingresados en alguno de los hospitales de agudos de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud.

### 2.6.1 MORTALIDAD

En un primer paso se midió la asociación de cada una de las variables de interés con la mortalidad mediante un análisis bivalente. Para dicho análisis se utilizó la prueba de  $\chi^2$  para las variables categóricas y la prueba de t-student para muestras independientes en el caso de variables continuas, previa comprobación de que las variables se distribuían de forma normal y que las varianzas de los diferentes grupos eran comparables (Kolmogorov-Smirnov y Levene). Se consideró que había una diferencia estadísticamente significativa cuando la  $p < 0,05$ .

Se realizaron árboles de decisión, una de las técnicas de minería de datos más usual para este tipo de análisis, lo que permitió explorar la jerarquía de las diferentes asociaciones.

Asimismo, se estudió tanto la posible interacción como la confusión entre las variables mediante análisis estratificados. Se obtuvo el Odds-ratio (OR) ajustado y sus respectivos intervalos de confianza (OR IC 95%) para la probabilidad de un desenlace adverso (fallecido) en función de la exposición a las diferentes variables independientes. Se determinó que había confusión por la tercera variable cuando las OR de los estratos eran parecidas y a su vez diferentes a la OR global o cruda; y que debía haber interacción si las OR en cada estrato eran muy diferentes, siendo la OR global o cruda un promedio de ambas.

A continuación, con aquellas variables que habían demostrado una asociación estadísticamente significativa en el análisis bivariante simple, se llevo a cabo un análisis logístico multivariante para estudiar la asociación entre las diferentes variables y la mortalidad. El método utilizado fue el de introducción manual. Se excluyeron aquellas variables que no lograron significancia estadística en el modelo  $p > 0.05$ . La bondad del ajuste se determinó con los siguientes parámetros: logaritmo de la verosimilitud<sup>-2</sup>,  $R^2$  de Cox y Snell,  $R^2$  de Nagelkerke. Asimismo, se comparó el número de muertes observadas y predichas por el modelo de regresión final.

### **2.6.2 ESTANCIA**

Para analizar las asociaciones bivariantes entre las diferentes variables con la estancia media se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan Meier, censurando los datos cuando se producía un fallecimiento. Se utilizó la prueba del log-rank para



determinar si había diferencias estadísticamente significativas en la estancia media en función de las distintas variables.

Finalmente, se realizó un análisis multivariante utilizando una regresión de COX. Dicha herramienta permitió estudiar la asociación entre las diferentes variables y la estancia. El método utilizado fue el de introducción manual. Se excluyeron aquellas variables que no lograron significancia estadística  $p > 0.05$  en el test del log-rank. Los resultados de dicho modelo se expresaron como razón de tasas instantáneas o *Hazard-Ratios* con sus respectivos intervalos de confianza (HR IC 95%). La bondad del ajuste se determinó con el logaritmo de la verosimilitud<sup>2</sup>.

### 3 RESULTADOS

Durante el periodo de estudio (enero 2011-diciembre 2012) se les asignó el código 332.0 en algún episodio en Osakidetza-SVS a un total de 2546 pacientes en 4976 ingresos. Una vez aplicados los criterios de exclusión referidos a los códigos diagnósticos correspondientes a trastorno mental grave, parkinsonismo secundario y enfermedad hipofisaria, el número de pacientes se redujo a 2333 y el de ingresos a 4370.

Finalmente, tras la aplicación de los criterios de inclusión referentes al requerimiento de tratamiento antiparkinsoniano y la necesidad de disponer de una orden médica en un hospital de agudos, se seleccionó a un total 1628 pacientes diferentes (860 hombres y 768 mujeres), que ingresaron 2546 veces en algún hospital de agudos de la red sanitaria vasca durante el periodo de estudio. El 37% de los pacientes (599/1628) ingresó más de una vez.

La figura 2 recoge el diagrama de flujo de la selección de la cohorte estudiada.

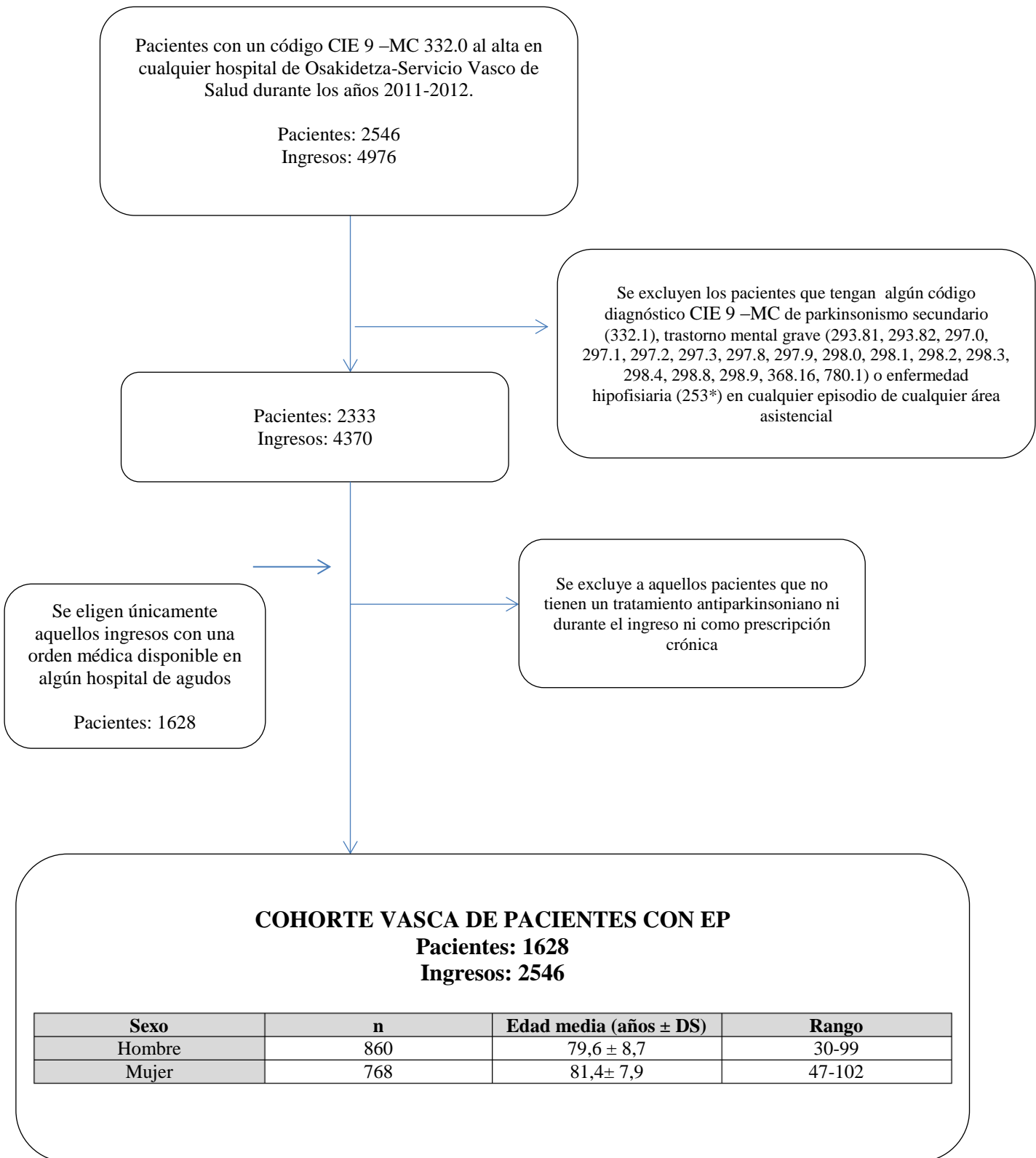


Figura 2. Diagrama de flujo. Población de estudio

### 3.1 DATOS CLINICODEMOGRÁFICOS

En la tabla 6 se expone una el número de ingresos por hospital, así como datos de la estancia media para cada uno de los hospitales analizados. La edad media fue de 80,3 años. El Hospital Universitario de Donostia fue el centro que registró un mayor número de ingresos, un total de 640. El índice de comorbilidad de Charlson promedio fue de 1,15.

El 79,6% (2028/2546) de los ingresos fue urgente, es decir no programado. En el resto de ingresos no hubo un episodio de urgencias precediendo al ingreso. La estancia media fue de 8,1días (rango: 1-110).

Tabla 6. Datos clínico-demográficos de los pacientes ingresados

Hospital	Nº Ingresos	Edad media $\pm$ DS (años); (Rango)	Estancia media $\pm$ DS (días)	Sexo masculino (%)	Índice de Charlson Media $\pm$ DS	Dosis equivalente de levodopa (mg/día) *
Universitario de Donostia	640	81,3 $\pm$ 8,0; (53-102)	9,0 $\pm$ 10,8	56,3	1,2 $\pm$ 1,4	592,3
Universitario de Cruces	458	75,5 $\pm$ 10,5; (30-93)	8,0 $\pm$ 7,6	51,5	1,0 $\pm$ 1,3	636,5
Universitario de Basurto	450	81,9 $\pm$ 6,7; (49-99)	7,3 $\pm$ 6,9	50,2	1,3 $\pm$ 1,4	530,9
Galdakao-Usánsolo	253	80,0 $\pm$ 6,8; (51-96)	6,8 $\pm$ 8,4	64,4	1,2 $\pm$ 1,3	549,0
Txagorritxu	232	81,1 $\pm$ 7,9; (51-101)	8,7 $\pm$ 7,8	50,9	1,2 $\pm$ 1,3	487,6
Santiago Apóstol	118	80,0 $\pm$ 7,7; (52-95)	7,7 $\pm$ 8,2	47,5	0,9 $\pm$ 1,3	517,9
Mendaro	104	82,9 $\pm$ 8,0; (59-98)	7,3 $\pm$ 5,8	53,8	0,8 $\pm$ 1,2	711,2
San Eloy	88	82,1 $\pm$ 6,5; (64-92)	8,7 $\pm$ 10,2	55,7	1,3 $\pm$ 1,5	455,9
Zumárraga	86	80,7 $\pm$ 7,0; (57-96)	8,4 $\pm$ 7,7	50,0	0,9 $\pm$ 1,5	590,0
Bidasoa	67	82,9 $\pm$ 6,5; (63-100)	7,9 $\pm$ 6,2	52,2	1,9 $\pm$ 1,9	476,4
Alto Deba	50	82,9 $\pm$ 5,8; (66-94)	9,0 $\pm$ 8,6	46,0	1,4 $\pm$ 1,6	541,3
<b>Total general</b>	<b>2546</b>	<b>80,3 <math>\pm</math> 8,4 (30-102)</b>	<b>8,1 <math>\pm</math> 8,6</b>	<b>53,6</b>	<b>1,15 <math>\pm</math> 1,40</b>	<b>567,8</b>

\*No disponible en todos los ingresos

Se codificaron un total de 19093 códigos diagnósticos para los 2546 ingresos, lo que da un promedio de 7,5 códigos por ingreso (rango 1-23). Los motivos de ingreso (diagnóstico principal) más frecuentes (aparecen en  $\geq 20$  ingresos se exponen en la tabla 7.

Tabla 7. Motivos de ingreso más frecuentes (diagnóstico principal)

<b>Código CIE9 –MC</b>	<b>Descripción</b>	<b>Número de ingresos</b>
332.0	Enfermedad de Parkinson	170
599.0	Infección del tracto urinario, sitio no especificado	114
486	Neumonía organismo no especificado	91
428.0	Insuficiencia cardíaca congestiva, no especificada	74
507.0	Neumonía por aspiración	66
519.8	Otras enfermedades del aparato respiratorio, no clasificadas bajo otros conceptos	65
820.09	Fractura de cadera (Otras)	46
820.20	Fractura de cadera pre-trocanterea	46
466.0	Bronquitis aguda	42
518.81	Fracaso respiratorio agudo	40
434.91	Oclusión arteria cerebral con infarto cerebral	35
780.2	Alteración de conciencia (transitoria)	29
427.31	Fibrilación auricular	25
715.36	Osteoartrosis localizada no especificada si es primaria o secundaria	24
402.91	Cardiopatía hipertensiva con insuficiencia cardíaca	20
584.9	Fallo renal agudo no especificado	20

En la tabla 8 se recoge el desenlace del ingreso. El más frecuente fue el de alta médica al domicilio habitual 2154/2546 (84,6%).

Tabla 8. Desenlace del ingreso

<b>Desenlace</b>	<b>Nº de ingresos</b>	<b>% sobre el total de ingresos</b>
Alta médica al domicilio habitual	2154	84,6%
<b>Fallecido</b>	<b>193</b>	<b>7,6%</b>
Traslado a hospital de larga y media estancia	85	3,3%
Alta médica a hospitalización a domicilio	34	1,3%
Traslado a hospital de agudos	28	1,1%
Otras causas	28	1,1%
Alta médica a residencia social	22	0,9%
Alta voluntaria	2	0,1%

La levodopa en diferentes combinaciones fue con diferencia el medicamento más prescrito durante los ingresos, como puede observarse en la tabla 9.

Tabla 9. Tratamiento antiparkinsoniano prescrito durante el ingreso

<b>ATC</b>	<b>Descripción</b>	<b>Nº de ingresos*</b>
N04BA02	Levodopa + inhibidor de la DOPA-decarboxilasa	1883
N04BD02	Rasagilina	456
N04BA03	Levodopa + inhibidor de la DOPA-decarboxilasa + Inhibidor de la COMT	414
N04BC05	Pramipexol	342
N04BC09	Rotigotina	242
N04BC04	Ropirinol	219
N04BD01	Selegilina	80
N04BX02	Entacapona	42
N04BC07	Apomorfina	29
N04BC06	Cabergolina	6
N04BC02	Pergolida	6
N04BX01	Tolcapona	3
N04BC01	Bromocriptina	1

\*Se pudo utilizar más de un principio activo por ingreso; DOPA: Dihidroxifenilalanina; COMT: Catecol-O-metiltransferasa

La información sobre el tratamiento farmacológico para la demencia se puede consultar en la tabla 10. En total se prescribió algún tratamiento en 255 ingresos a 189 pacientes diferentes, siendo los inhibidores de la colinesterasa (principalmente rivastigmina) los medicamentos más utilizados.

Tabla 10. Tratamiento anti-demencia durante el ingreso

<b>ATC</b>	<b>Descripción</b>	<b>Nº de ingresos*</b>
N06DA03	Rivastigmina	199
N06DX01	Memantina	39
N06DA02	Donepezilo	28
N06DA04	Galantamina	10

\*Se puede usar más de un principio activo por ingreso

En cuanto a los opiáceos, la morfina fue el medicamento más prescrito seguido de meperidina y fentanilo.

Tabla 11. Tratamiento con opiáceos.

ATC	Descripción	Nº de ingresos*
N02AA01	Morfina	236
N02AB02	Meperidina=petidina	25
N02AB03	Fentanilo	30
N02AX02	Tramadol	24
N02AA05	Oxicodona	7

## 3.2 USO INAPROPIADO DE ANTIDOPAMINÉRGICOS CON ACTIVIDAD CENTRAL

### 3.2.1 ANTIPSICÓTICOS

#### 3.2.1.1 PRESCRIPCIÓN DE ANTIPSICÓTICOS

Se prescribió uno o varios antipsicóticos a 596 pacientes diferentes en 758 ingresos. En 483 pacientes (578 ingresos) se prescribió un antipsicótico inapropiado, lo que da una prevalencia de uso inapropiado de antipsicóticos del **29,7% de los pacientes, y 22,7% de los ingresos**. En la tabla 12 se puede consultar la información sobre cada antipsicótico inapropiado prescrito.



Tabla 12. Prescripción de antipsicóticos inapropiados por ingreso y paciente

<b>Antipsicótico inapropiado prescrito</b>	<b>Nº Ingresos (%)</b>	<b>Nº de pacientes (%)</b>
Haloperidol	448 (17,6)	387 (23,8)
Tiaprida	69 (2,7)	68 (4,2)
Risperidona	52 (2,0)	45 (2,8)
Olanzapina	41 (1,6)	32 (2,0)
Sulpirida	16 (0,6)	15 (0,9)
Levomepromazina	16 (0,6)	11 (0,7)
Droperidol	13 (0,5)	13 (0,8)
Ziprasidona	10 (0,4)	10 (0,6)
Clorpromazina	10 (0,4)	9 (0,6)
Zuclopentixol	1 (0,04)	1 (0,06)
Paliperidona	1 (0,04)	1 (0,06)
Flufenazina	1 (0,04)	1 (0,06)
Clotiapina	1 (0,04)	1 (0,06)
<b>Total*</b>	<b>578 (22,7)</b>	<b>483 (29,7)</b>

\*Se pudo prescribir más de un antipsicótico diferente en un mismo ingreso y para un mismo paciente

Aproximadamente dos tercios de las prescripciones de haloperidol, (292/448) fueron PRN, siendo el término utilizado en la observación “si agitación”. El 70% de las prescripciones de clorpromazina (7/10) fueron asimismo PRN. Concretamente, en el 40 % del total de prescripciones de este medicamento el motivo de la prescripción fue “si hipo”.

### 3.2.1.2 ADMINISTRACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS

Se registró la firma electrónica de administración de al menos una dosis de antipsicótico en 569 ingresos. En 363 de los 2546 ingresos se administró al menos una dosis de un antipsicótico inapropiado (14,3%). El haloperidol fue con amplia diferencia el fármaco más frecuentemente implicado, administrándose en 248 ingresos diferentes.

En cuanto a pacientes, a 311 (19,1%) se les administró algún antipsicótico inapropiado, estando en la mayoría de ocasiones implicado el haloperidol (223/1628 pacientes, 13,7%). Los datos sobre antipsicóticos individuales administrados pueden consultarse en la tabla 13.

Tabla 13. Administración de antipsicóticos inapropiados por ingreso y paciente

<b>Antipsicótico</b>	<b>Nº de ingresos (%)</b>	<b>Nº de pacientes (%)</b>
Haloperidol	248 (9,7)	223 (13,7)
Risperidona	39 (1,5)	35 (2,1)
Tiaprida	35 (1,4)	34 (2,1)
Olanzapina	35 (1,4)	26 (1,6)
Sulpirida	13 (0,5)	12 (0,7)
Levomepromazina	11 (0,4)	11 (0,7)
Droperidol	11 (0,4)	8 (0,5)
Ziprasidona	8 (0,3)	7 (0,4)
Clorpromazina	7 (0,3)	6 (0,4)
Zuclopentixol	1 (0,04)	1 (0,06)
Paliperidona	1 (0,04)	1 (0,06)
Flufenazina	1 (0,04)	1 (0,06)
Clotiapina	1 (0,04)	1 (0,06)
<b>Total*</b>	<b>363 (14,3)</b>	<b>311 (19,1)</b>

\*Se pudo administrar más de un antipsicótico inapropiado diferente en un mismo ingreso y para un mismo paciente

### 3.2.2 ANTIEMÉTICOS/PROGINÉTICOS

Se prescribió algún medicamento antiemético/procinético a 670 pacientes diferentes en 840 ingresos. En 342 pacientes (403 ingresos) se prescribió un fármaco inapropiado, lo que da una prevalencia de uso inapropiado del **21,0% de los pacientes y 15,8% de los ingresos**. Los datos sobre medicamentos individuales prescritos aparecen detallados en la tabla 14.

Tabla 14. Antieméticos/procinéticos inapropiados prescritos

<b>Antiemético/Procinético</b>	<b>Nº de ingresos (%)</b>	<b>Nº de pacientes (%)</b>
Metoclopramida	389 (15,3)	335 (20,6)
Cinitaprida	9 (0,4)	8 (0,5)
Cleboprida	5 (0,2)	5 (0,3)
<b>Total*</b>	<b>403 (15,8)</b>	<b>342 (21,0)</b>

\*Se pudo prescribir más de un antiemético diferente en un mismo ingreso y para un mismo paciente

#### 3.2.2.1 ADMINISTRACIÓN DE ANTIEMÉTICOS/PROGINÉTICOS

Se registró la firma electrónica de administración de al menos una dosis de antiemético/procinético en 464 ingresos. En 171 ingresos se administró al menos una dosis de fármaco inapropiada (6,7% del total de ingresos). La metoclopramida fue el fármaco más frecuentemente implicado, administrándose en 164 ingresos.

En cuanto a pacientes; 157 de los 1628 (9,6%) sufrieron al menos una administración inapropiada de antieméticos. Ver tabla 15.

Tabla 15. Antieméticos/procinéticos inapropiados administrados

<b>Antiemético/Procinético</b>	<b>Nº de ingresos (%)</b>	<b>Nº de pacientes (%)</b>
Metoclopramida	164 (6,4)	151 (9,3)
Cinitaprida	7 (0,3)	6 (0,4)
<b>Total*</b>	<b>171 (6,7)</b>	<b>157 (9,6)</b>

\*Se pudo administrar más de un antiemético inapropiado diferente en un mismo ingreso y para un mismo paciente

### **3.3 INCUMPLIMIENTO DE LAS PAUTAS DE DOSIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIPARKINSONIANO**

#### **3.3.1 OMISIONES DE TOMAS DE LEVODOPA**

Se prescribieron un total de 80043 dosis de fármacos dopaminérgicos, lo que se traduce en una media de 3,9 dosis/día. De todas las dosis prescritas, se registró electrónicamente la no administración en 2266. En la tabla 16 puede consultarse el número de tomas en las que enfermería indicó que no se administró alguna toma, desglosadas por el motivo de la no administración.

Tabla 16. Tomas omitidas agrupadas por motivo

Motivo de la NO administración	Dosis omitidas
Decisión médica	544
Ayuno ( <i>Nil per os</i> )	327
Negativa del paciente	320
Intolerancia oral	287
Medicamento no disponible a tiempo	210
Paciente dormido	191
Incompatibilidad clínica	171
Paciente fuera la unidad	162
Error	39
No necesario	15

Aproximadamente una de cada 100 dosis (986 del total de las 80043 prescritas) no se administró por motivos definidos como inadecuados: nada por boca o “*nil per os*”, intolerancia oral, medicamento no disponible a tiempo o paciente fuera de la unidad.

La no administración debido a problemas de disponibilidad de medicamentos afectó a todos los hospitales. En la siguiente tabla puede observarse cuales fueron los medicamentos implicados:

Tabla 17. Tomas omitidas agrupadas por medicamento

Principio activo	Medicamento que no estuvo disponible a tiempo	Nº de dosis omitidas
Levodopa + inhibidor de la DOPA descarboxilasa	MADOPAR® y SINEMET®	51
Levodopa + inhibidor de la DOPA descarboxilasa+ inhibidor de la COMT	STALEVO® Comprimidos	39
Pramipexol	MIRAPEXIN® y PRAMIPEXOL genérico	31
Rasagilina	AZILECT® Comprimidos	19
Rotigotina	NEUPRO® Parches transdermicos	19
Ropirinol	REQUIP PROLIB® Comprimidos de liberación-retardada	17
Ropirinol	REQUIP® Comprimidos	13
Levodopa + inhibidor de la DOPA descarboxilasa, liberación retardada	MADOPAR RETARD® y SINEMET RETARD®	9
Levodopa + inhibidor de la DOPA descarboxilasa	LEVODOPA + CARBIDOPA SUSPENSION ORAL *	5
Entacapona	COMTAN® Comprimidos	3
Cabergolina	SOGILEN® Comprimidos	2
Selegilina	PLURIMEN® Comprimidos	2

\*Preparado como fórmula magistral, no disponible comercialmente

En el 88% de los ingresos (227/257) en los que se firmó electrónicamente la no administración de alguna dosis por intolerancia oral o “*nil per os*”, no se utilizó alternativa alguna. En 4 de los 11 hospitales ningún paciente recibió tratamiento alternativo (Alto Deba, Bidasoa, Mendaro, San Eloy).

### 3.3.2 OMISIÓN COMPLETA DEL TRATAMIENTO ANTIPARKINSONIANO

En 45 ingresos correspondientes a 43 pacientes se omitió por completo el tratamiento crónico con fármacos dopaminérgicos durante el ingreso hospitalario.

### 3.4 INGRESOS CON ALGÚN ERROR

En total, a 749 pacientes en 807 ingresos se les: a) administró un antiemético inapropiado o b) administró un antipsicótico inapropiado o c) omitió completamente el tratamiento antiparkinsoniano d) omitió sin justificar alguna toma de medicación antiparkinsoniana. Esto da una prevalencia de **46% de los pacientes y 31,7% de los ingresos**. A continuación, en la tabla 18 puede consultarse información sobre cada hospital, ordenados de mayor a menor número de ingresos.

Tabla 18. Ingresos con algún error. Desglose por hospitales

Hospital	% de ingresos con algún error
H. Universitario de Donostia	23 %
H. Universitario de Cruces	30 %
H. Universitario de Basurto	32 %
Galdakao-Usánsolo	30 %
Txagorritxu	39 %
Santiago Apóstol	36 %
Mendaro	36 %
San Eloy	45 %
Zumarrága	50 %
Bidasoa	31 %
Alto Deba	50 %
<b>Total general</b>	<b>31,7 %</b>

### 3.5 ANÁLISIS DE LA PRESCRIPCIÓN CRÓNICA

Se dispuso de datos de prescripción crónica obtenidos a través de la información recogida en el programa PRESBIDE para 647 pacientes (39,7% del total de la cohorte).

#### 3.5.1 PRESCRIPCIÓN CRÓNICA DE ANTIPSICÓTICOS

Del total de 647 pacientes de los que se disponía información, 54 pacientes (8,3%) disponían de un tratamiento crónico activo con antipsicóticos en el momento de ingresar en el hospital. Cinco pacientes tenían más de un antipsicótico prescrito i.e.: quetiapina + risperidona, paliperidona + zuclopentixol, quetiapina + tiaprida, clozapina + quetiapina o levomepromazina + quetiapina.

Tabla 19. Tratamiento antipsicótico crónico ambulatorio (PRESBIDE)

<b>Antipsicótico</b>	<b>Nº de pacientes (%)</b>
Quetiapina	36 (5,5)
Risperidona	7 (1,1)
Haloperidol	5 (0,8)
Clozapina	3 (0,5)
Olanzapina	2 (0,3)
Levomepromazina	2 (0,2)
Paliperidona	1 (0,2)
Tiaprida	1 (0,2)
Zuclopentixol	1 (0,2)
<b>Total*</b>	<b>54 (8,3)</b>

\*Se pudo prescribir más de un antipsicótico diferente para un mismo paciente

Un total de 19 pacientes disponía de una prescripción potencialmente inapropiada de antipsicóticos (35,1% del total de pacientes con antipsicóticos).

### 3.5.2 PRESCRIPCIÓN CRÓNICA DE ANTIEMÉTICOS- PROCINÉTICOS

Un total de 77 pacientes (11,9%) estaba en tratamiento crónico con antieméticos/procinéticos, siendo la domperidona el fármaco más empleado como puede consultarse en la siguiente tabla.

Tabla 20. Tratamiento antiemético/procinético crónico ambulatorio (PRESBIDE)

<b>Principio activo</b>	<b>Nº pacientes (%)</b>
Domperidona	72 (11,1)
Cleboprida	3 (0,5)
Cinitaprida	1 (0,2)
Metoclopramida	1 (0,2)
<b>Total</b>	<b>77 (11,9)</b>

### 3.6 ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LAS DIFERENTES VARIABLES EN LA MORTALIDAD

A continuación se expone el análisis realizado sobre la influencia de las diferentes variables en la mortalidad. En un primer momento se analizaron las diferentes asociaciones bivariantes y posteriormente se realizó un análisis multivariante utilizando una regresión logística.

#### 3.6.1 ANÁLISIS BIVARIANTE: MORTALIDAD

En total 193 pacientes con EP (11,8% del total) fallecieron en alguno de los hospitales de agudos de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud durante el periodo de estudio. Un 7,6% de los ingresos acabaron con el resultado de paciente fallecido.

A continuación se expone la asociación entre las diferentes variables y la mortalidad intrahospitalaria.

##### 3.6.1.1 EDAD

La edad media de los pacientes en los episodios cuyo desenlace fue la muerte fue 4 años superior a los no fallecidos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 21. Asociación entre la edad y la mortalidad

	Edad media (años $\pm$ DS)	
	NO	SI
<b>Muerto*</b>	79,99 $\pm$ 8,4	84,07 $\pm$ 6,67

\*t test  $p < 0,001$



En el siguiente gráfico (figura 3) se puede observar el porcentaje de los ingresos que acabaron con resultado de muerte para los diferentes grupos de edad.

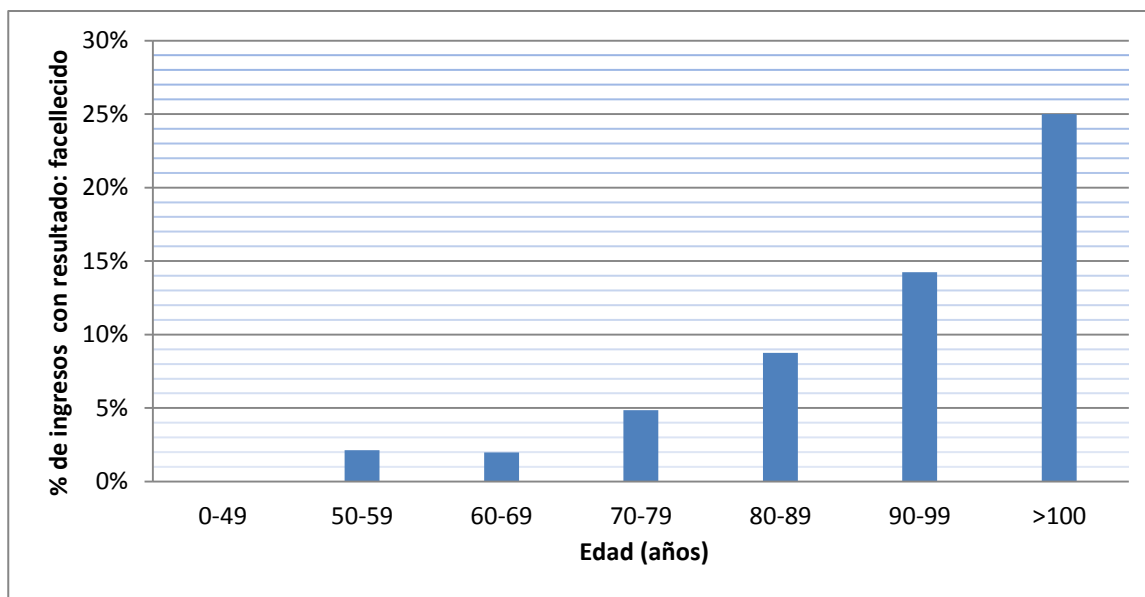


Figura 3. Mortalidad durante el ingreso en función de categorías de edad

### 3.6.1.2 COMORBILIDAD

En la tabla 22 puede observarse cómo una mayor comorbilidad se asoció de forma significativa con una mayor mortalidad.

Tabla 22. Asociación entre la comorbilidad y la mortalidad

		Muerto*	
		NO	SI
<b>Índice de comorbilidad de Charlson</b>	0	1037	65
	1	610	49
	2	364	32
	3	186	20
	4	76	7
	5	53	12
	6	23	6
	7	3	1
	8	0	1
	9	1	0

\* $\chi^2$ : 38,1 p=0<0,001

## 3.6.1.3 SEXO

En la tabla 23 puede observarse cómo no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad entre hombres y mujeres.

Tabla 23. Asociación entre el sexo y la mortalidad

		Muerto*	
		NO	SI
Sexo	Hombre	1251	114
	Mujer	1102	79

\*NS (Hombres 8,4%, mujeres 6,7%)

## 3.6.1.4 URGENCIA DEL INGRESO

La mortalidad fue significativamente mayor en los ingresos que se produjeron de manera urgente (tabla 24).

Tabla 24. Asociación entre la modalidad de ingreso y la mortalidad

		Muerto*	
		NO	SI
Ingreso URGENTE	NO	493	25
	SI	1860	168

\* $\chi^2$ : 7,0. p=0,008 (8,3% vs 4,8%)

## 3.6.1.5 DEMENCIA

No hubo diferencias en cuanto a mortalidad en función de si los pacientes tomaban algún medicamento para la demencia o no, tal y como puede observarse en la tabla 25.

Tabla 25. Asociación entre la demencia y la mortalidad

		Muerto*	
		NO	SI
Demencia	NO	2115	176
	SI	238	17

\*NS (6,7% vs 7,7%)

## 3.6.1.6 PRESCRIPCIÓN DE OPIÁCEOS AL INGRESO

La prescripción de algún opiáceo al ingreso estuvo asociada a una mayor mortalidad tal y como puede comprobarse en la siguiente tabla.

Tabla 26. Asociación entre la prescripción de opiáceos al ingreso y la mortalidad

		Muerto*	
		NO	SI
Opiáceos	NO	2018	140
	SI	335	53

\*\*  $\chi^2$ : 24,14.  $p < 0,001$  (13,7% vs 7,6%)

## 3.6.1.7 ADMINISTRACIÓN DE ANTISPICÓTICOS

En lo que a antipsicóticos se refiere, la administración de cualquiera de ellos se asoció a una mayor mortalidad tal y como puede comprobarse en la siguiente tabla.

Tabla 27. Asociación entre la administración de cualquier antipsicótico y la mortalidad.

		Muerto*	
		NO	SI
Cualquier antipsicótico administrado	NO	1854	123
	SI	499	70

\*  $\chi^2$ : 23,3.  $p < 0,001$  (12,3% vs 6,2%)

La administración de algún antipsicótico apropiado no influyó en la mortalidad tal y como puede comprobarse en la tabla 28.

Tabla 28. Asociación entre la administración de algún antipsicótico apropiado y la mortalidad

		Muerto*	
		NO	SI
Algún antipsicótico APROPIADO administrado	NO	2164	175
	SI	189	18

\*NS (8,7% vs 7,5%)

Por el contrario, la administración de algún antipsicótico inapropiado sí estuvo asociada a una mayor mortalidad.

Tabla 29. Asociación entre la administración de algún antipsicótico inapropiado y la mortalidad

		Muerto*	
		NO	SI
<b>Algún antipsicótico inapropiado administrado</b>	<b>NO</b>	2042	141
	<b>SI</b>	311	52

\* $\chi^2$ : 27,5.  $p < 0,001$  (14,3% vs 6,5%)

### 3.6.1.8 ADMINISTRACIÓN DE ANTIEMÉTICOS/PROGINÉTICOS

La administración de cualquier medicamento antiemético/procinético (tanto apropiado como inapropiado) no tuvo influencia en la mortalidad intrahospitalaria.

Tabla 30. Asociación entre la administración de cualquier antiemético y la mortalidad

		Muerto*	
		NO	SI
<b>Cualquier antiemético/procinético administrado</b>	<b>NO</b>	1930	152
	<b>SI</b>	423	41

\*NS (8,8% vs 7,3%)

La administración de algún antiemético/procinético apropiado estuvo asociada a una menor mortalidad.

Tabla 31. Asociación entre la administración de algún antiemético apropiado y la mortalidad

		Muerto*	
		NO	SI
<b>Algún antiemético/procinético apropiado administrado</b>	<b>NO</b>	2073	180
	<b>SI</b>	280	13

$\chi^2$ : 4,6.  $p < 0,031$  (4,4% vs 8,8%)

Sin embargo, como puede observarse en la siguiente tabla, la administración de antieméticos/procinéticos inapropiados sí estuvo asociada a una mayor mortalidad.

Tabla 32. Asociación entre la administración de algún antiemético/procinético inapropiado y la mortalidad

		Muerto*	
		NO	SI
<b>Algún antiemético/procinético inapropiado administrado</b>	<b>NO</b>	2210	165
	<b>SI</b>	143	28

\*  $\chi^2$ : 20,2.  $p < 0,001$  (16,4% vs 6,9%)

### 3.6.1.9 OMISIÓN DE LEVODOPA

En cuanto a la administración apropiada del tratamiento antiparkinsoniano, la omisión completa del tratamiento antiparkinsoniano durante el ingreso estuvo asociada a una mayor mortalidad, como puede apreciarse en la tabla 33.

Tabla 33. Asociación entre la omisión completa del tratamiento antiparkinsoniano y la mortalidad

		Muerto*	
		NO	SI
<b>Omisión completa de levodopa</b>	<b>NO</b>	2320	181
	<b>SI</b>	33	12

$\chi^2$ : 23,8.  $p < 0,001$  (26,7% vs 7,2%)

De la misma manera, la omisión de alguna toma también se asoció a una mayor mortalidad como puede comprobarse en la siguiente tabla.

Tabla 34. Asociación entre la omisión de alguna toma y la mortalidad

		Muerto*	
		NO	SI
<b>Alguna toma omitida</b>	<b>NO</b>	2009	143
	<b>SI</b>	344	50

\*  $\chi^2$ : 17,3.  $p < 0,001$  (12,7% vs 6,6%)

## 3.6.1.10 SERVICIO DE INGRESO

Como puede apreciarse en la siguiente tabla la mortalidad fue diferente en función del servicio de ingreso, siendo esta mayor en servicios como cuidados paliativos y hematología. El mayor número de ingresos se registró en medicina interna.

Tabla 35. Asociación entre el servicio de ingreso y mortalidad

Servicio	N° de ingresos	Muerto		Mortalidad*
		NO	SI	
Medicina interna	828	725	103	12%
Neurología	291	284	7	2%
Traumatología	251	245	6	2%
Cardiología	191	181	10	5%
Aparato digestivo	188	181	7	4%
Cirugía general	154	148	6	4%
Respiratorio	154	141	13	8%
Urología	101	97	4	4%
Neurocirugía	47	43	4	9%
Enfermedades infecciosas	43	41	2	5%
Medicina interna larga estancia	38	27	11	29%
Cirugía vascular-angiología	33	28	5	15%
Oncología médica	33	31	2	6%
Medicina intensiva	25	23	2	8%
Nefrología	24	23	1	4%
Psiquiatría	20	20	0	0%
Rehabilitación	14	14	0	0%
Hematología	13	10	3	30%
Cirugía torácica	12	10	2	17%
Endocrinología	11	11	0	0%
Anestesia y reanimación	10	9	1	10%
Cirugía maxilo-facial	9	9	0	0%
Cirugía plástica	8	8	0	0%
Cuidados paliativos	8	5	3	38%
Reumatología	8	7	1	13%
Cirugía cardíaca	7	7	0	0%
Ginecología y obstetricia	7	7	0	0%
Otorrinolaringología	7	7	0	0%
Oftalmología	3	3	0	0%
Oncología radioterápica	3	3	0	0%
Radiodiagnóstico	3	3	0	0%
Dietética y nutrición	2	2	0	0%

## 3.6.1.11 HOSPITAL

Igualmente, como puede observarse en la tabla 36, la mortalidad también varió en función del centro hospitalario.

Tabla 36. Mortalidad en los diferentes hospitales

Hospital	Características del hospital		Muerte		Mortalidad %
	> 200 ingresos	Servicio de Neurología	NO	SI	
Universitario de Donostia	SI	SI	589	51	8,0%
Universitario de Cruces	SI	SI	439	19	4,1%
Universitario de Basurto	SI	SI	419	31	6,9%
Galdakao-Usánsolo	SI	SI	241	12	4,7%
Txagorritxu	SI	SI	201	31	13,4%
Santiago Apóstol	NO	SI	114	4	3,4%
Mendaro	NO	NO	91	13	12,5%
San Eloy	NO	NO	78	10	11,4%
Zumarrága	NO	NO	77	9	10,5%
Bidasoa	NO	NO	59	8	11,9%
Alto Deba	NO	NO	45	5	10,0%

No obstante, tal y como se observa en la tabla 37, la mortalidad no varió en función del número de ingresos atendidos por cada hospital, siendo esta similar entre aquellos hospitales que atendieron a más de 200 ingresos y aquellos que atendieron a menos de 200 ingresos.

Tabla 37. Mortalidad en función del número de ingresos atendidos en el hospital.

Número de ingresos		Muerto*	
		NO	SI
Número de ingresos	>200 ingresos	1889	144
	<200 ingresos	464	49

\*NS (7,1% vs 9,6%)

Por otro lado, se comprobó que en aquellos hospitales que disponían de un servicio de neurología la mortalidad fue menor (tabla 38)

Tabla 38. Mortalidad en función de la disponibilidad o no de un servicio de Neurología en el hospital

		Muerto*	
		NO	SI
Servicio de Neurología	SI	2003	148
	NO	350	45

\* $\chi^2$ : 9,04. p=0,026 (6,9 % vs 11,4 %)

En resumen, la mortalidad fue mayor cuando: mayor fue la edad, mayor era la comorbilidad asociada; el ingreso fue urgente; se administró algún antiemético/procinético inapropiado; no se administraron antieméticos apropiados; se administró algún antipsicótico apropiado o inapropiado; se omitió completamente el tratamiento con levodopa; se omitió alguna toma de levodopa forma no justificada y en los hospitales que no dispusieron de servicio de neurología (tabla 39).

En la figura 4 se puede consultar el árbol de decisión obtenido al incluir las variables con significación estadística en el análisis bivariante. En el mismo se puede apreciar cómo la variable edad resulta determinante en la mortalidad (12,2% en pacientes >84 años, 7,3% en paciente con edades comprendidas entre los 77 y 84 años y 3,1% en pacientes  $\leq 77$  años). Se puede observar así mismo qué variables tienen mayor influencia sobre la mortalidad en cada uno de estos subgrupos de edad. La omisión de tomas de levodopa, la administración inapropiada de antipsicóticos y la comorbilidad son las tres variables más relevantes. Por ejemplo, en el grupo de pacientes con edad superior a 84 años la admistración de antipsicóticos inapropiados en la EP es determinante en la mortalidad, siendo de un 22,5% en el grupo que ha recibido antipsicóticos inapropiados frente al 10,2% que no los recibió.



Tabla 39. Resumen de asociaciones bivariantes con la mortalidad

VARIABLE	Mortalidad		Prueba estadística
	SI	NO	
Edad media (años)	84,07	79,99	t-test p<0,0001
Comorbilidad	-	-	$\chi^2$ : 38,1 p=0<0,001
	<b>Hombre</b>	<b>Mujer</b>	
<i>Sexo</i>	8,4%	6,7%	NS

VARIABLE	Mortalidad		Prueba estadística	OR (IC 95%)
	SI	NO		
Ingreso Urgente	8,3%	4,8%	$\chi^2$ : 7,0. p=0,008	1,78 (1,15-2,74)
<i>Algún tratamiento prescrito para la demencia</i>	6,7%	7,7 %	NS	NS
<i>Cualquier procinético/antiemético administrado</i>	8,8 %	7,3%	NS	NS
Prescripción de opiáceos al ingreso	13,7%	7,6%	$\chi^2$ : 20,2. p<0,001	2,28 (1,62-3,19)
<i>Algún antipsicótico APROPIADO administrado</i>	8,7%	7,5%	NS	NS
Algún antipsicótico INAPROPIADO administrado	14,3 %	6,5 %	$\chi^2$ : 27,5. p<0,001	2,42 (1,72-3,40)
Algún procinético/antiemético APROPIADO administrado	4,4 %	8,8%	$\chi^2$ : 4,6. p<0,031	0,53 (0,30-0,95)
Algún procinético/antiemético INAPROPIADO administrado	16,4%	6,9%	$\chi^2$ : 20,2. p<0,001	2,62 (1,69-4,05)
Omisión completa de levodopa	26,7 %	7,2%	$\chi^2$ : 23,8. p<0,001	4,66 (2,36-9,17)
Alguna toma de levodopa omitida	12,7%	6,6%	$\chi^2$ : 17,3. p<0,001	2,04 (1,45-2,87)
>200 ingresos	7,1%	9,6%	NS	NS
Disponibilidad de un Servicio de Neurología	6,9 %	11,4%	$\chi^2$ : 9,72. p=0,026	0,57 (0,40-0,82)

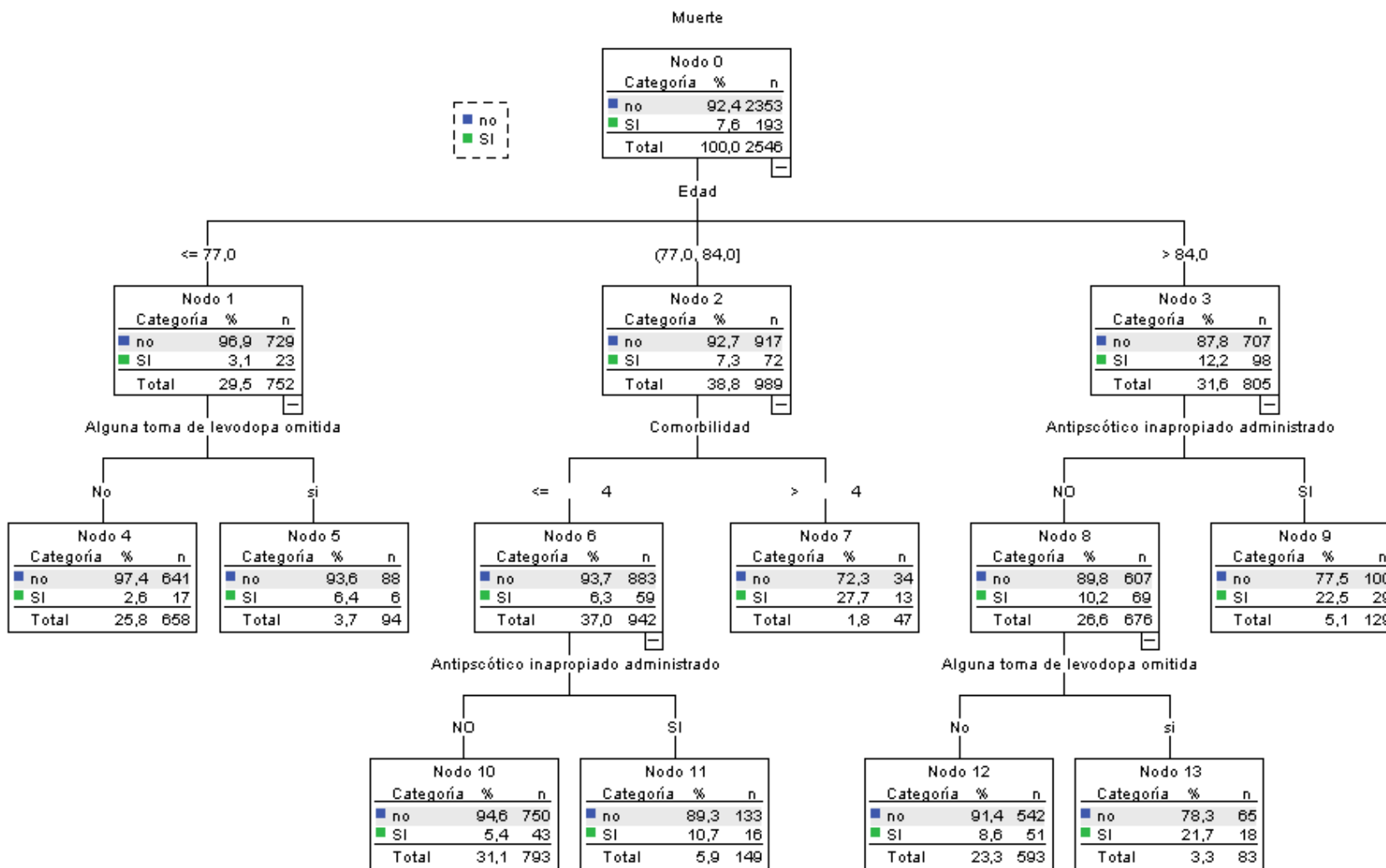


Figura 4. Árbol de decisión obtenido al incluir las variables con significación estadística en el análisis bivariante

### 3.6.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE: MORTALIDAD

En la siguiente tabla se expone el modelo de regresión logística incluyendo todas las variables que habían alcanzado significancia estadística en el análisis bivariante simple.

Tabla 40. Resultados de la regresión logística incluyendo todas las variables con significación estadística en el análisis bivariante

VARIABLE	OR (IC 95%)	p
Edad	1,06 (1,04-1,09)	<0,001
Comorbilidad	1,22 (1,11-1,34)	<0,001
Omisión completa de levodopa	5,58 (2,69-11,55)	<0,001
Alguna toma omitida	1,92 (1,34-2,76)	<0,001
Antiemético/procinético inapropiado administrado	2,06 (1,30-3,27)	0,001
Antipsicótico inapropiado administrado	1,77 (1,23-2,54)	<0,001
Prescripción de algún opiáceo al ingreso	2,03 (1,41-2,91)	<0,001
<i>Ingreso Urgente</i>	<i>1,34 (0,84-2,13)</i>	<i>0,210</i>
<i>Antiemético/procinético apropiado administrado</i>	<i>0,65 (0,36-1,11)</i>	<i>0,155</i>
<i>Servicio de Neurología</i>	<i>0,68 (0,47-1,003)</i>	<i>0,052</i>
Constante		<0,001

El hecho de que el ingreso fuera urgente o no, la disponibilidad de un servicio de neurología y la administración de antieméticos/procinéticos apropiados no alcanzaron significación estadística. Por lo tanto, dichas variables, a pesar de estar asociadas de forma estadísticamente significativa con la mortalidad en el análisis bivariante fueron excluidas del modelo final.

En la siguiente tabla se exponen los resultados del análisis multivariante definitivo, incluyendo las variables antes mencionadas. En esta tabla se puede observar cómo por ejemplo, la probabilidad de fallecer fue aproximadamente 2 veces mayor en aquellos ingresos en los que se administró algún antiemético/procinético inapropiado ajustando dicho riesgo por la influencia del resto de variables (OR de 2,15). O cómo para cada año de edad más (comparándolo con tener un año menos) la probabilidad de muerte fue aproximadamente un 7% mayor (OR 1,07) ajustando dicho riesgo por la influencia del resto de variables.

Tabla 41. Resultado de la regresión logística

VARIABLE	OR (IC 95%)*	B
Comorbilidad (COM)	1,22 (1,11-1,34)	0,20
Edad	1,07 (1,04-1,09)	0,068
Prescripción de algún opiáceo al ingreso (OPI)	1,94 (1,36-2,77)	0,66
Omisión completa de levodopa (Omis)	5,49 (2,67-11,27)	1,70
Alguna toma de levodopa omitida (Tom)	1,92 (1,34-2,76)	0,66
Antiemético/procinético inapropiado administrado(AO3F)	2,15 (1,36-3,39)	0,76
Antipsicótico inapropiado administrado (N05A)	1,91 (1,33-2,73)	0,65
Constante		-8,89

\*p&lt;0,0001

Dichos resultados se pueden expresar mediante la ecuación siguiente, detallada en la figura 5.

$$P(\text{muerte}) = \frac{\exp(-8,89 + 0,20 * COM + 0,068 * EDAD + 0,66 * OPI + 1,70 * Omis + 0,66 * Tom + 0,76 * A03F + 0,65 * N05A)}{1 + \exp(-8,89 + 0,20 * COM + 0,068 * EDAD + 0,66 * OPI + 1,70 * Omis + 0,66 * Tom + 0,76 * A03F + 0,65 * N05A)}$$

Figura 5. Ecuación definitiva obtenida en el análisis multivariante

Ejemplo: Paciente de 82 años, diagnosticado de diabetes no complicada e insuficiencia cardiaca (índice de comorbilidad de Charlson de 2). La probabilidad de muerte predicha sería del 5,4%. Pero si durante su ingreso se le administra metoclopramida y se omite completamente el tratamiento con levodopa, el modelo nos predice una probabilidad de muerte intrahospitalaria del 40,1%.

La  $R^2$  de Nagelkerke para el modelo final fue de 0,125. Es decir, el modelo explicó un 12,5% de la variabilidad observada en la variable mortalidad.

A continuación se expone la clasificación de casos predicha por el modelo. Se estableció como valor de corte una mortalidad del 7,6% de los ingresos, que fue la mortalidad observada en nuestra población.

Tabla 42. Clasificación de casos

Observado		Pronosticado		% Correcto
		Muerte		
		NO	SI	
Muerte	NO	1642	711	69,8
	SI	60	133	68,9

### 3.7 ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LAS DIFERENTES VARIABLES EN LA ESTANCIA HOSPITALARIA

#### 3.7.1 ANÁLISIS BIVARIANTE: ESTANCIA

A continuación se expone el análisis bivalente de las diferentes variables de estudio con la estancia media. Se censuraron los datos de estancia de los 193 ingresos en los que el paciente falleció durante el ingreso.

##### 3.7.1.1 EDAD

La estancia media no varió de manera estadísticamente significativa en función de los grupos de edad tal y como puede apreciarse en la siguiente tabla y en la figura 5.

Tabla 43. Influencia de la edad en la estancia media

Edad	Estancia (días IC 95%)	
	Media	Mediana
0-49 años	7,15 (5,33-8,97)	3 (1,30-4,69)
50-59 años	8,51 (6,73-10,28)	5 (3,19-6,80)
60-69 años	9,34 (8,48-10,21)	5 (4,27-5,72)
70-79 años	8,73 (8,18-9,29)	7 (6,53-7,46)
80-89 años	8,50 (7,42-9,59)	6 (5,67-6,32)
90-99 años	10,37 (2,49-18,25)	6 (5,32-6,67)

$\chi^2:5,83$   $p=0,31$  NS

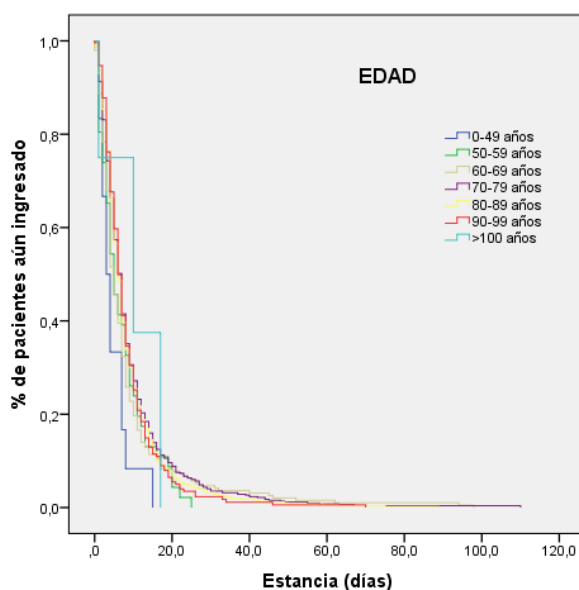


Figura 5. Influencia de la edad en la estancia media

## 3.7.1.2 COMORBILIDAD

Por el contrario, el índice de comorbilidad de Charlson sí tuvo una influencia estadísticamente significativa en la estancia media, siendo esta mayor cuanto mayor era el índice de comorbilidad de Charlson (tabla 44 y figura 6).

Tabla 44. Influencia de la comorbilidad en la estancia media.

Índice de comorbilidad	Estancia (días IC 95%)	
	Media	Mediana
0	7,75 (7,21-8,29)	6 (5,62-6,37)
1	9,31 (8,42-10,20)	6 (5,56-6,43)
2	9,78 (8,43-11,13)	6 (5,31-6,68)
3	8,68 (7,57-9,79)	7 (6,31-7,68)
4	11,89 (9,52-14,26)	8 (7,05-8,94)
5	11,85 (7,33-16,38)	7 (5,15-8,84)
6	12,98 (9,28-16,68)	6 (5,75-6,24)

$\chi^2:40,25$   $p < 0,001$

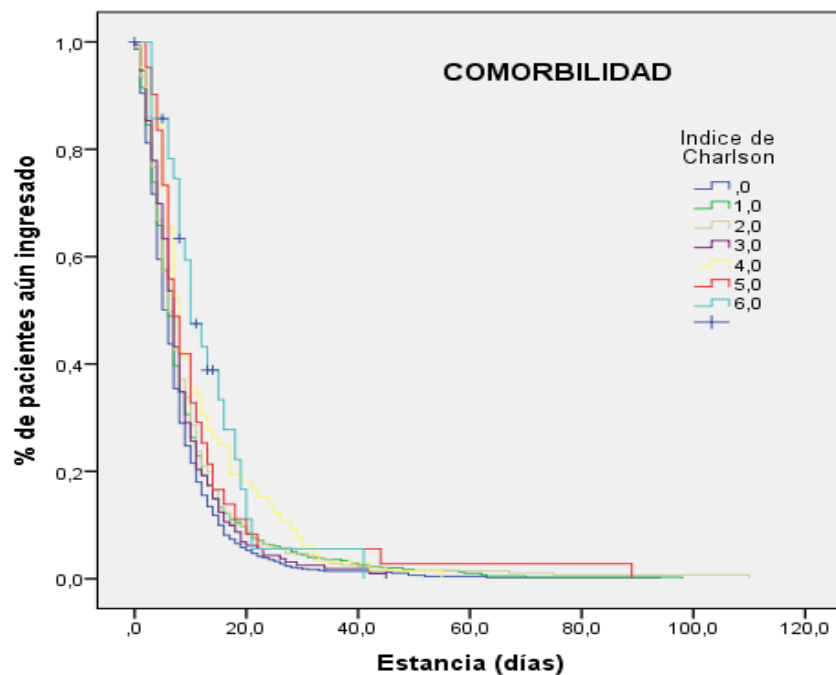


Figura 6. Influencia de la comorbilidad en la estancia media

## 3.7.1.3 SEXO

Como puede apreciarse tanto en la tabla 45 como en el gráfico de supervivencia (figura 7), la estancia media no varió en función del sexo siendo está similar entre hombres y mujeres.

Tabla 45. Influencia del género en la estancia media

Sexo	Estancia (días IC 95%)	
	Media	Mediana
Hombre	8,79 (8,18-9,40)	6 (5,67-6,32)
Mujer	8,93 (8,33-9,52)	6 (5,63-6,36)

$\chi^2:0,35$  NS

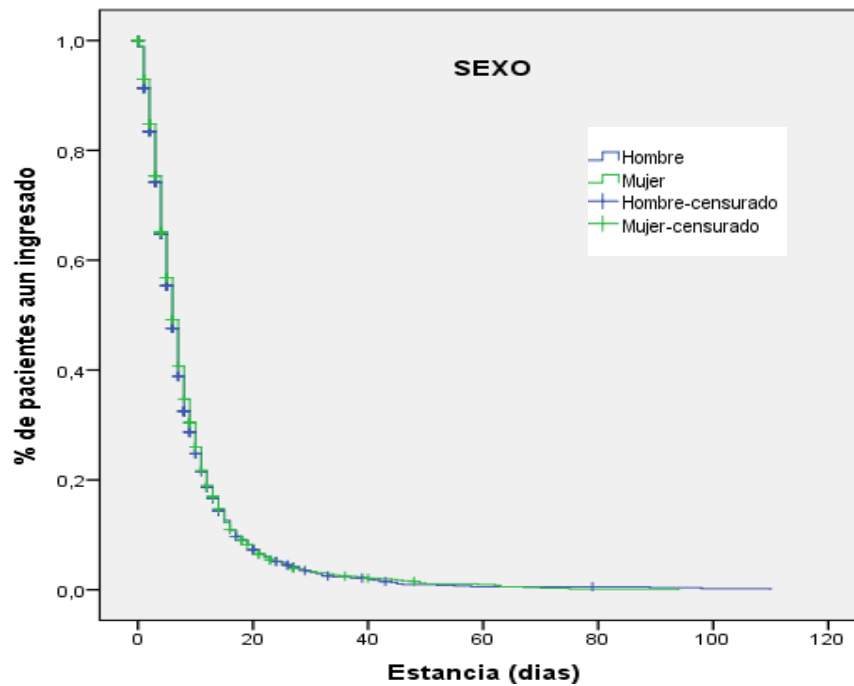


Figura 7. Estancia media en función del sexo



## 3.7.1.4 URGENCIA DEL INGRESO

Los pacientes que ingresaron de forma programada tuvieron una estancia media similar a los que ingresaron de forma urgente, tal y como puede advertirse en la tabla 46 y en la figura 8.

Tabla 46. Influencia de la urgencia del ingreso en la estancia media

URGENTE	Estancia (días IC 95%)	
	Media	Mediana
NO	9,22 (7,94-10,49)	5 (4,39-5,60)
SI	8,70 (8,30-9,10)	7 (6,75-7,25)

$\chi^2:2,078$  NS

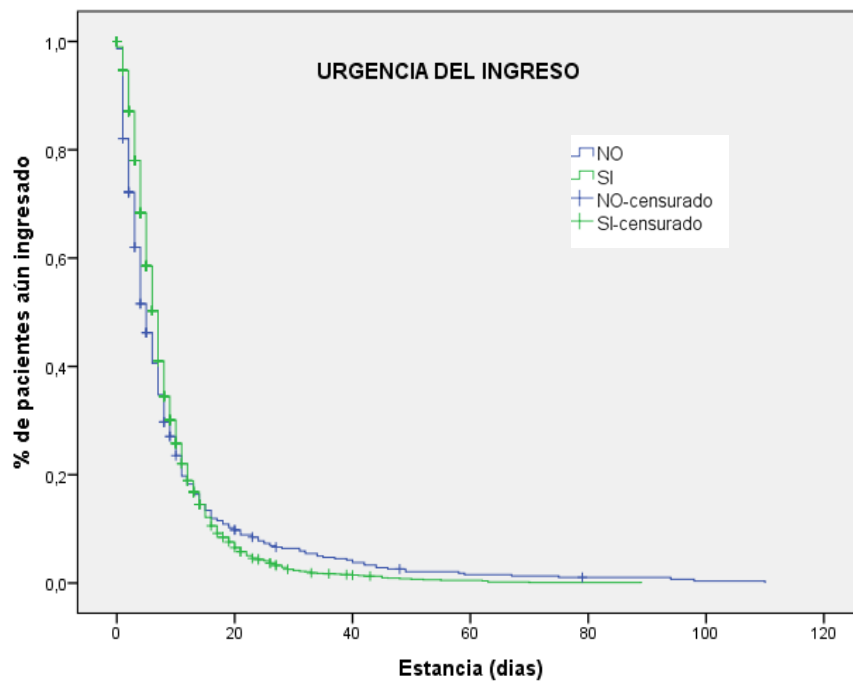


Figura 8. Estancia media en función de si el ingreso fue urgente o no.

## 3.7.1.5 DEMENCIA

Asimismo, tal y como puede apreciarse tanto en la tabla 47 como en la figura 9, la prescripción de cualquier medicamento para la demencia no influyó en la estancia media.

Tabla 47. Influencia de la demencia en la estancia media

Demencia	Estancia (días IC 95%)	
	Media	Mediana
NO	8,82 (8,36-9,27)	6 (5,74-6,25)
SI	9,14 (8,00-10,28)	7 (6,31-7,69)

$\chi^2:1,148$  NS

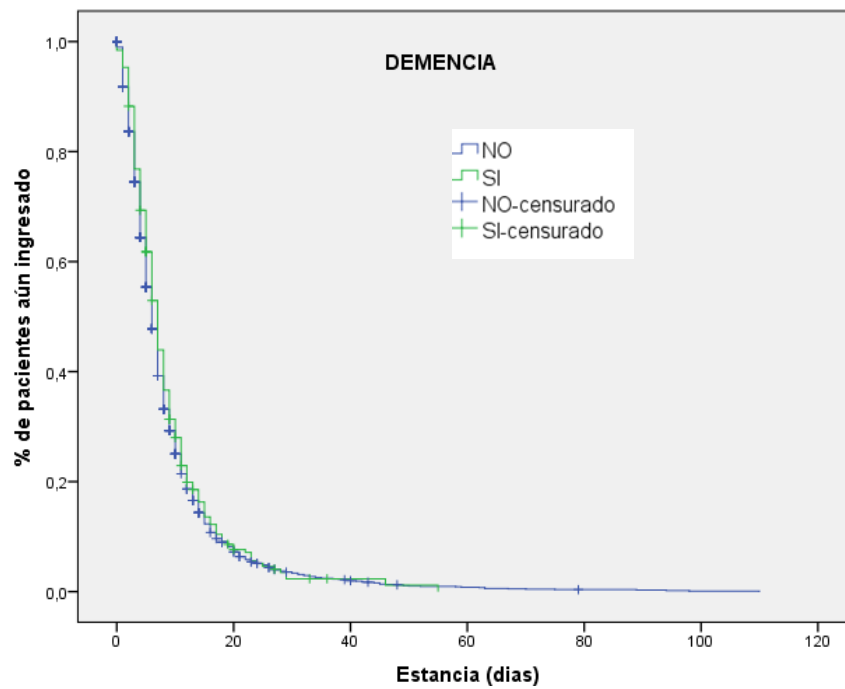


Figura 9. Estancia media en función de la prescripción de fármacos para la demencia

## 3.7.1.6 PRESCRIPCIÓN DE OPIÁCEOS

Los pacientes que sufrieron alguna prescripción de opiáceos el día del ingreso tuvieron una estancia media superior a los que no recibieron opiáceos, como puede observarse en la tabla 48 y en la figura 10.

Tabla 48. Influencia de la prescripción de opiáceos en la estancia media

Prescripción de opiáceos	Estancia (días IC 95%)	
	Media	Mediana
NO	8,74 (8,26-9,21)	6 (5,75-6,25)
SI	9,52 (8,64-10,40)	7 (5,75-6,24)

$\chi^2:7,27$   $p=0,007$

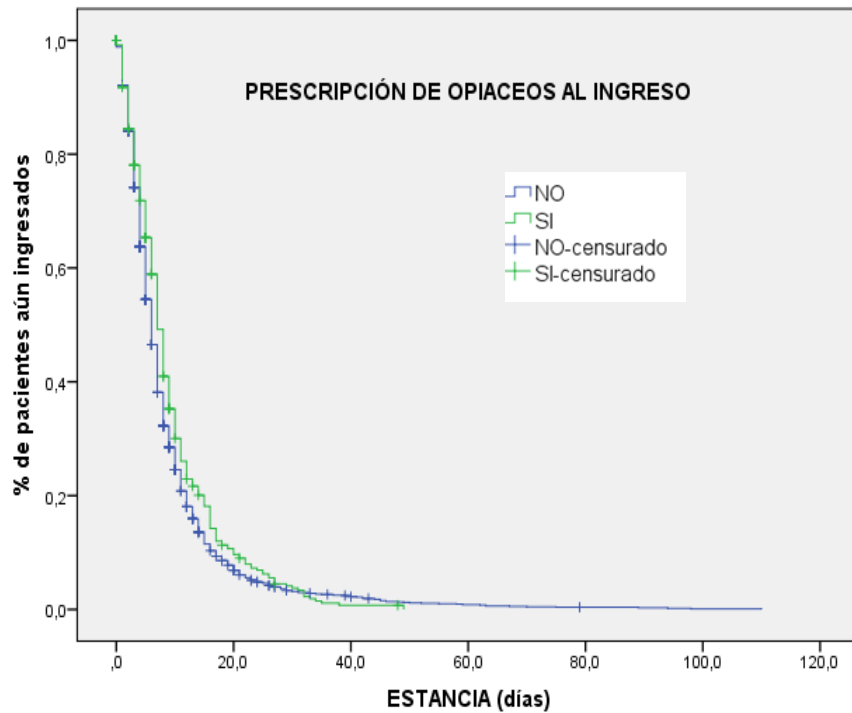


Figura 10. Estancia media en función de la prescripción de opiáceos al ingreso

## 3.7.1.7 ADMINISTRACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS

Por otro lado, y al igual que lo observado con los antieméticos/procinéticos, la estancia media fue mayor en aquellos episodios en los que se administró un antipsicótico, tanto apropiado (tabla 49 y figura 11) cómo sobre todo, inapropiado (tabla 50 y figura 12).

Tabla 49. Influencia de la administración de antipsicóticos apropiados en la estancia media

Antipsicótico APROPIADO	Estancia (días IC 95%)	
	Media	Mediana (IC 95%)
NO	8,66 (8,23-9,08)	6 (5,74-6,25)
SI	11,09 (9,00-13,19)	7 (6,35-7,64)

\* $\chi^2:9,4$  p=0,002

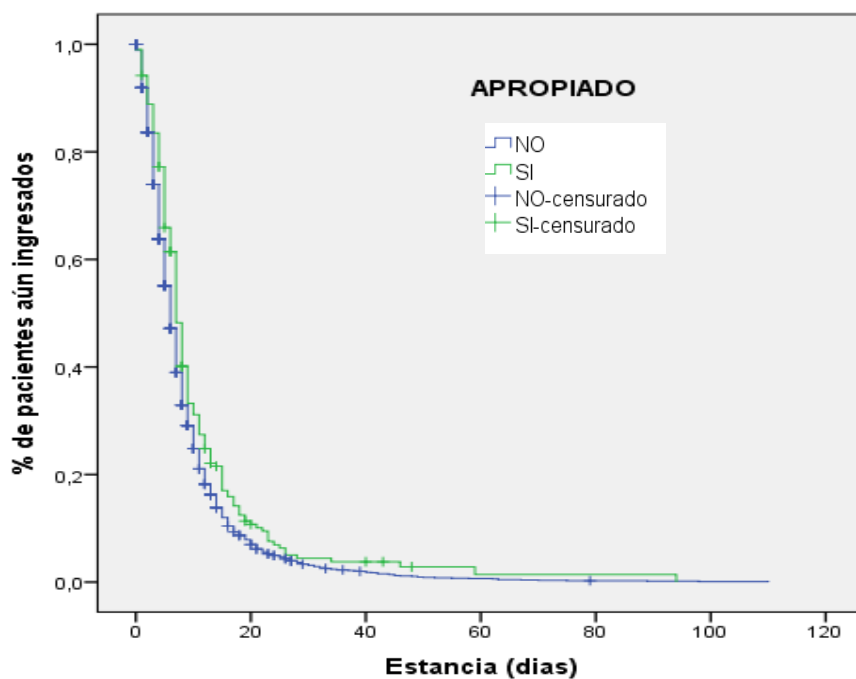


Figura 11. Estancia media en función de la administración de un antipsicótico apropiado

Tabla 50. Influencia de la administración a de antipsicóticos inapropiados en la estancia media

Antipsicótico INAPROPIADO	Estancia (días IC 95%)	
	Media	Mediana
NO	7,99 (7,58-8,40)	6 (5,75-6,24)
SI	14,20 (12,59-15,80)	10 (8,99-11,00)

\* $\chi^2$ :103,19 p<0,001

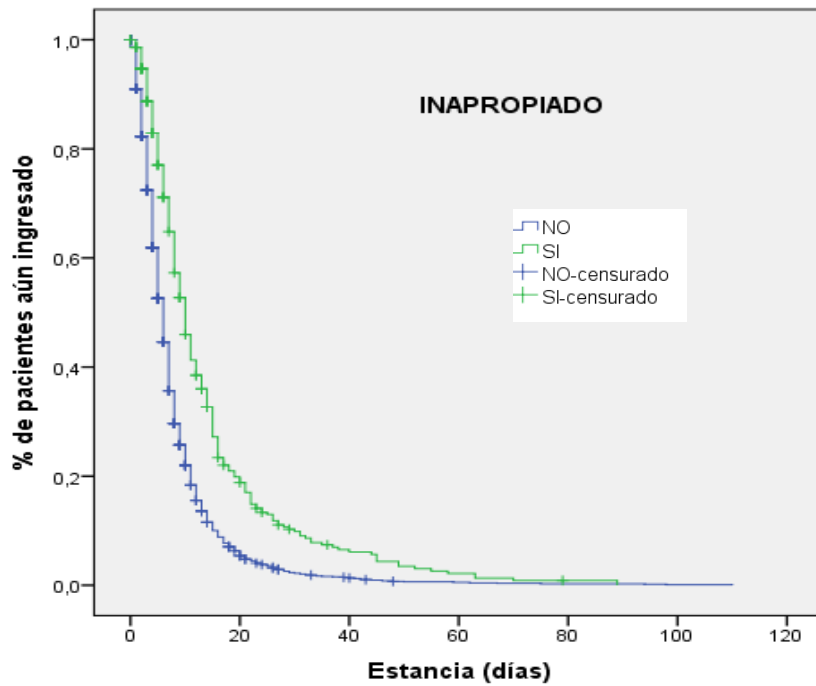


Figura 12. Estancia media en función de la administración de un antipsicótico inapropiado

## 3.7.1.8 ADMINISTRACIÓN DE ANTIEMÉTICOS/PROGINÉTICOS

Como puede apreciarse en la tabla 51 y la figura 13, la estancia media fue mayor en aquellos episodios en los que se administró un antiemético/procinético apropiado.

Tabla 51. Influencia de la administración a de antieméticos/procinéticos apropiados en la estancia media

Estancia (días IC 95%)		
Antiemético/procinético APROPIADO	Media	Mediana
NO	8,69 (8,23-9,14)	6 (5,74-6,25)
SI	10,15 (8,87-11,43)	7 (6,17-7,82)

\* $\chi^2$ :7,55 p=0,006

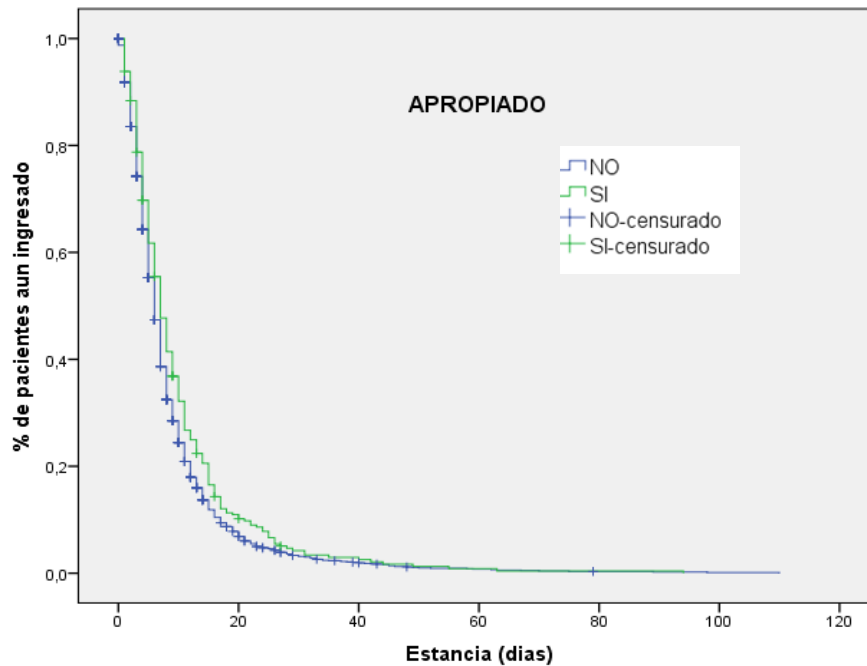


Figura 13. Estancia media en función de la administración de un antiemético/procinético apropiado

Asimismo, la administración de algún medicamento antiemético/procinético inapropiado también prolongó la estancia media (tabla 52 y figura 14).

Tabla 52. Influencia de la administración a de antieméticos/procinéticos inapropiados en la estancia media

Antiemético/procinético INAPROPIADO	Estancia (días IC 95%)	
	Media	Mediana
NO	8,34 (7,93-8,74)	6 (5,76-6,23)
SI	16,27 (13,48-19,06)	10 (8,22-11,77)

\* $\chi^2$ :63,3 p<0,0001

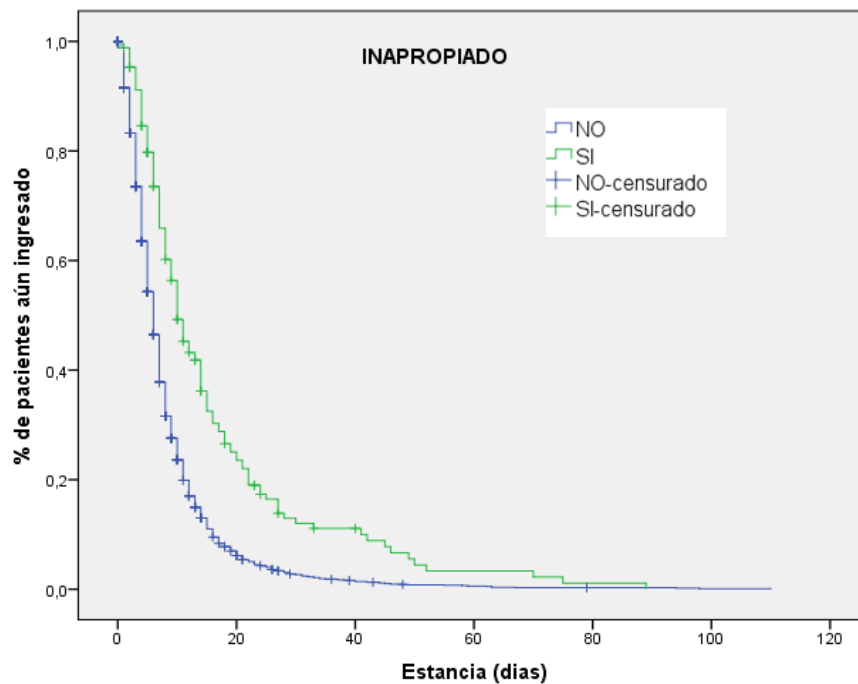


Figura 14. Estancia media en función de la administración de un antiemético/procinético apropiado

## 3.7.1.9 OMISIÓN DEL TRATAMIENTO CON LEVODOPA

La estancia media fue menor en los ingresos en los que se omitió completamente el tratamiento con levodopa (tabla 53 y figura 15).

Tabla 53. Influencia de la omisión completa del tratamiento con levodopa en la estancia media.

Omisión completa	Estancia (días IC 95%)	
	Media	Mediana
NO	8,90 (8,47-9,33)	6 (5,75-6,24)
SI	6,23 (3,46-9,00)	3 (0,96-5,08)

$\chi^2:7,8$   $p=0,005$

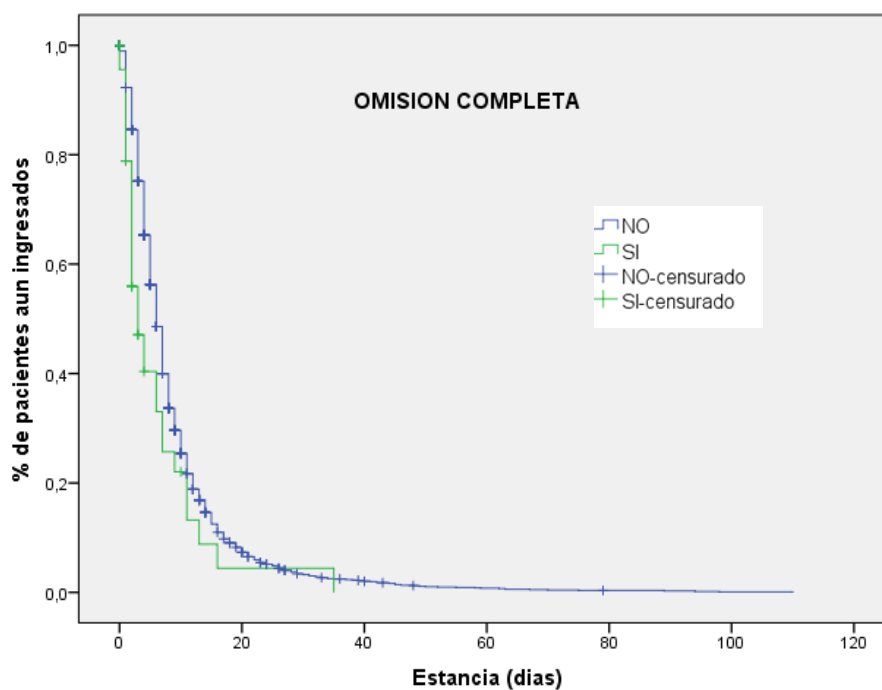


Figura 15. Estancia media en función de la si se omitió o no el tratamiento antiparkinsoniano



Por el contrario, la estancia media fue mayor en aquellos ingresos en los que se omitió alguna toma de levodopa, como puede apreciarse en la tabla 54 y en la figura 16.

Tabla 54. Influencia de la omisión de alguna toma de levodopa en la estancia media

Omisión de alguna toma de levodopa	Estancia (días IC 95%)	
	Media	Mediana
NO	8,04 (7,61-8,46)	6 (5,75-6,24)
SI	13,26 (11,88-14,62)	10 (9,05-10,94)

$\chi^2:95,55$   $p < 0,001$

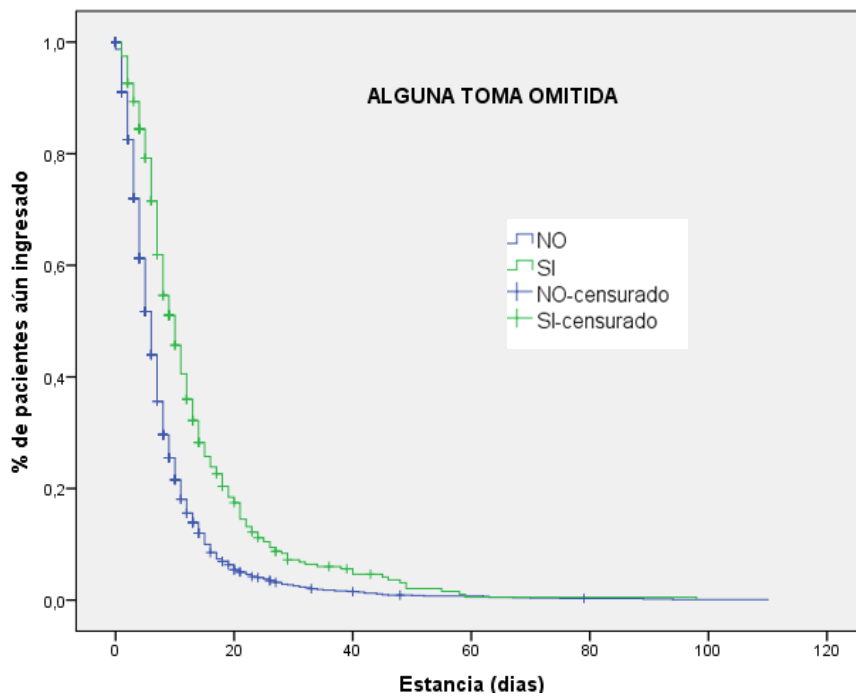


Figura 16. Estancia media en función de la omisión de alguna toma del tratamiento antiparkinsoniano

## 3.7.1.10 SERVICIO DE INGRESO

En la siguiente tabla se puede consultar la estancia media en función del servicio de ingreso.

Tabla 55. Estancia media en función del servicio de ingreso

Estancia (días IC 95%)			
Servicio	Nº de ingresos	Media	Mediana
Medicina interna	828	8,91 (8,22-9,59)	7 (6,66-7,33)
Neurología	291	6,33 (5,63-7,03)	4 (3,52-4,47)
Traumatología	251	11,27 (9,96-12,58)	9 (8,16-9,83)
Cardiología	191	6,56 (5,68-7,44)	5 (4,46-5,54)
Aparato digestivo	188	8,24 (7,32-9,17)	7 (6,05-7,94)
Cirugía general	154	7,03 (5,48-8,58)	5 (3,60-6,39)
Respiratorio	154	7,28 (5,97-8,59)	5 (4,26-5,74)
Urología	101	5,69 (4,55-6,83)	4 (3,42-4,57)
Neurocirugía	47	6,96 (5,12-8,79)	4 (0,07-7,92)
Enfermedades infecciosas	43	7,22 (5,82-8,63)	6 (4,96-7,04)
Medicina interna larga estancia	38	29,37 (19,16-39,58)	24 (0,41-47,45)
Cirugía vascular-angiología	33	12,07 (7,29-16,82)	8 (4,94-11,05)
Oncología médica	33	9,26 (7,21-11,32)	8 (4,74-11,25)
Medicina intensiva	25	12,01 (7,34-16,68)	9 (5,22-12,77)
Nefrología	24	8,43 (5,33-11,53)	7 (4,71-9,28)
Psiquiatría	20	25,35 (18,14-32,28)	23 (20,82-25,18)
Rehabilitación	14	32,35 (14,39-50,32)	17 (4,16-29,839)
Hematología	13	12,38 (7,00-21,45)	12 (3,32-20,67)
Cirugía torácica	12	10,35 (5,86-14,83)	6 (0,90-11,09)
Endocrinología	11	3,91 (2,08-5,73)	3 (1,38-4,61)
Anestesia y reanimación	10	9,95 (5,84-14,02)	11 (9,65-12,34)
Cirugía maxilo-facial	9	2,77 (1,67-3,89)	2 (1,02-2,97)
Cirugía plástica	8	2,00 (0,47-3,52)	1 (0,32-1,67)
Cuidados paliativos	8	12,80 (6,87-18,72)	9 (6,85-11,14)
Reumatología	8	11,88 (6,31-17,43)	9 (4,84-13,15)
Cirugía cardíaca	7	15,57 (7,30-23,84)	15 (9,86-20,13)
Ginecología y obstetricia	7	6,57 (3,77-9,37)	5 (3,71-6,28)
Otorrinolaringología	7	5,00 (3,13-6,86)	5 (2,42-7,56)
Oftalmología	3	4,00 (1,00-6,99)	5 (0-11,40)
Oncología radioterápica	3	7,67 (2,95-12,37)	9 (0-18,60)
Radiodiagnóstico	3	1,33 (0,68-1,98)	1
Dietética y nutrición	2	2,00 (0,04-3,96)	1

## 3.7.1.11 HOSPITAL

La estancia media no varió en función de si el hospital atendió más o menos de 200 ingresos (tabla 58 y figura 17).

Tabla 58. Estancia media en función del número de ingresos atendidos en el hospital

Numero de ingresos	Estancia (días IC 95%)	
	Media	Mediana
>200	8,80 (8,32-9,28)	6 (5,74-6,25)
<200	9,08 (8,17-10,04)	7 (6,35-7,64)

$\chi^2:0,79$  NS

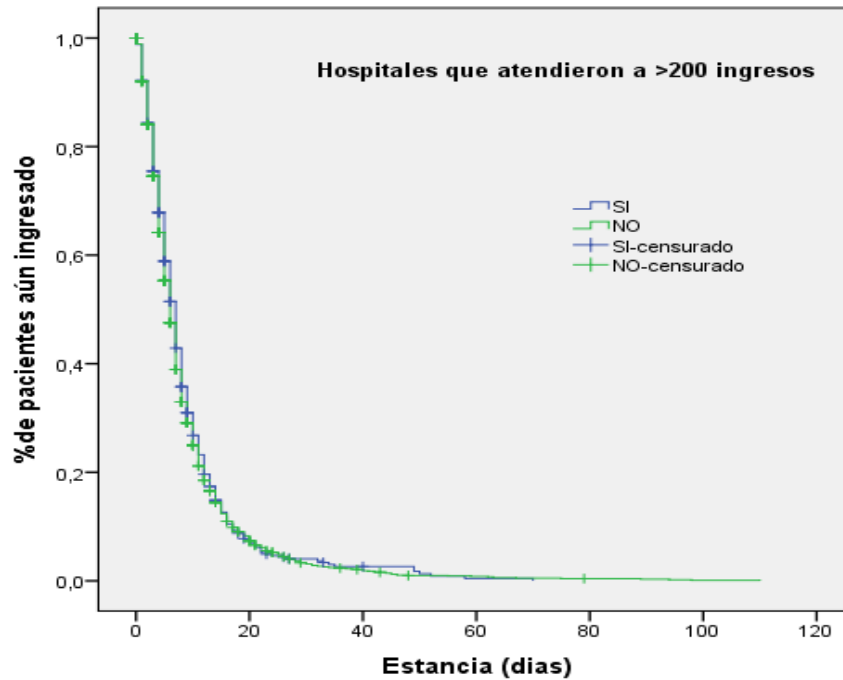


Figura 17. Estancia media en función del número de ingresos atendidos

La disponibilidad de un servicio de Neurología en el centro hospitalario tampoco influyó en la estancia media, como puede apreciarse en la tabla 59 y en la figura 18.

Tabla 59. Influencia de la presencia de un servicio de Neurología en el hospital en la estancia media

Estancia (días IC 95%)		
Servicio de Neurología	Media	Mediana
NO	9,30 (8,26-10,35)	7 (6,28-7,71)
SI	8,77 (8,30-9,23)	6 (5,74-6,25)

$\chi^2:2,48$  NS

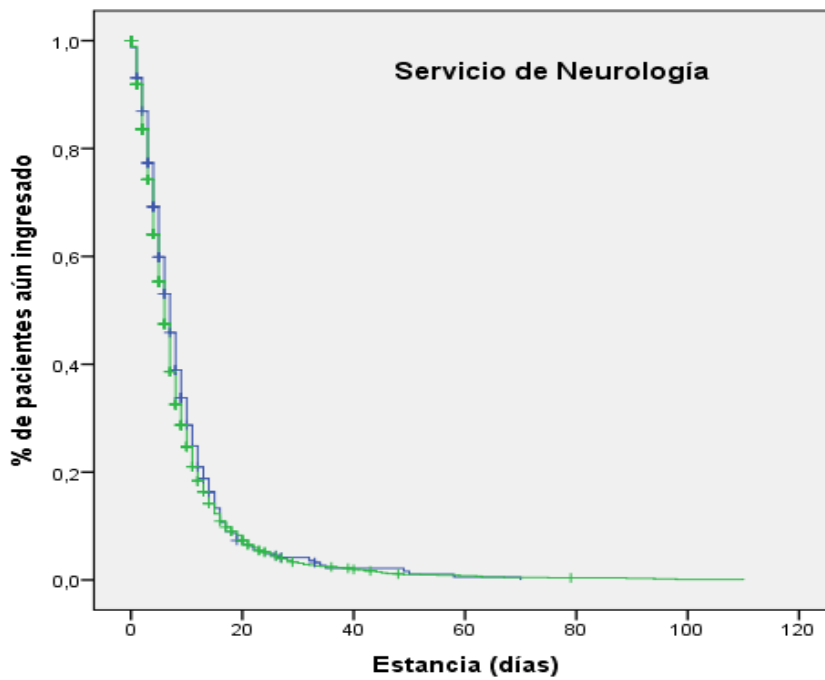


Figura 18. Influencia de la disponibilidad de un servicio de Neurología en la estancia media

En resumen, en lo que a la estancia media se refiere, esta fue mayor cuando mayor fue la comorbilidad, cuando se administró algún antiemético/procinético o antipsicótico (tanto apropiado como, sobre todo, inapropiado) y cuando se prescribió algún opiáceo al ingreso. Por otro lado, la estancia media fue menor cuando se omitió el tratamiento con levodopa de forma no justificada. Un resumen de los resultados obtenidos puede consultarse en la tabla 60.

Tabla 60. Resumen de asociaciones bivariantes con la estancia media

	Estancia media (IC 95%)		Test log-rank
<i>Edad</i>			NS
Comorbilidad			$\chi^2:43,01$ p<0,001
	<b>Hombre</b>	<b>Mujer</b>	
<i>Sexo</i>	8,79 (8,18-9,40)	8,93 (8,33-9,52)	NS
	<b>SI</b>	<b>NO</b>	
<i>Ingreso Urgente</i>	8,70 (8,30-9,10)	9,21 (7,99-,10,49)	NS
<i>Algún medicamento prescrito para la demencia</i>	9,14 (8,00-10,28)	8,82 (8,36-9,27)	NS
Prescripción de opiáceos al ingreso	9,52 (8,64-10,40)	8,74 (8,26-9,21)	$\chi^2:7,27$ p=0,007
Algún antipsicótico APROPIADO administrado	11,09 (9,0-13,19)	8,66 (8,23-9,08)	$\chi^2:9,42$ p=0,002
Algún antipsicótico INAPROPIADO administrado	14,20 (12,59-15,80)	7,99 (7,58-8,40)	$\chi^2:103,18$ p<0,001
Algún procinético/antiemético APROPIADO administrado	10,15 (8,87-11,43)	8,69 (8,23-9,14)	$\chi^2: 7,55$ p=0,006
Algún procinético/antiemético INAPROPIADO administrado	16,27 (13,48-19,06)	8,34 (7,93-8,74)	$\chi^2:63,30$ p<0,001
Omisión completa de levodopa	6,23 (3,46-9,0)	8,90 (8,47-9,30)	$\chi^2:7,81$ p=0,0052
Alguna toma de levodopa omitida	13,26 (11,88-14,65)	8,04 (7,61-8,46)	$\chi^2:95,5$ p<0,001
<i>Disponibilidad de servicio de Neurología</i>	9,30 (8,26-10,35)	8,77 (8,30-9,23)	NS
>200 ingresos atendidos	8,80 (8,32-9,28)	9,08 (8,17-10,04)	NS

### 3.7.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE: ESTANCIA

A continuación se expone el resultado del modelo regresión de COX incluyendo las variables con significación estadística en el análisis bivariante. Los resultados pueden consultarse en la tabla 61.

Tabla 61. Resultado del modelo regresión de COX incluyendo las variables con significación estadística en el análisis bivariante

<b>Variable</b>	<b>HR</b>	<b>Sig.</b>
Comorbilidad	0,91	p<0,001
<i>Prescripción de opiáceos</i>	<i>1,02</i>	<i>p=0,771</i>
Antipsicótico APROPIADO administrado	0,68	p<0,001
Antipsicótico INAPROPIADO administrado	0,57	p<0,001
Antiemético/procinético APROPIADO administrado	0,78	p<0,001
Antiemético/procinético INAPROPIADO administrado	0,53	p<0,001
<i>Omisión levodopa</i>	<i>1,37</i>	<i>p= 0,073</i>
Alguna toma de levodopa omitida	0,62	p<0,001

Una vez seleccionadas aquellas variables con significación estadística en el análisis de supervivencia, se obtuvo el modelo definitivo. La prescripción de opiáceos y la omisión completa del tratamiento con levodopa no alcanzaron significación estadística y fueron por lo tanto excluidas del modelo de regresión final. Los resultados de dicho modelo final pueden consultarse en la tabla 62.

Tabla 62 Resultado definitivo del modelo regresión de COX

Variable	HR (IC 95%)
Comorbilidad	0,91 (0,88-0,94)
Antipsicótico APROPIADO administrado	0,68 (0,59-0,79)
Antipsicótico INAPROPIADO administrado	0,57 (0,50-0,64)
Antiemético/procinético APROPIADO administrado	0,78 (0,69-0,88)
Antiemético/procinético INAPROPIADO administrado	0,53 (0,44-0,62)
Alguna toma de levodopa omitida	0,61 (0,54-0,68)

$\chi^2$ :182,17 p<0,001. Logaritmo de la verosimilitud <sup>-2</sup> 32250,2

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que una mayor comorbilidad, la administración (tanto apropiada como, sobre todo, inapropiada) de antieméticos/procinéticos o antipsicóticos y la omisión del tratamiento con levodopa (sea esta completa o de alguna toma no justificada) aumentan el riesgo de permanecer ingresado durante más tiempo. Dicho de otra manera, serían factores que “protegen” del alta hospitalaria. Por ejemplo, la administración de algún antipsicótico inapropiado produjo un aumento relativo en el riesgo de permanecer ingresado del 43% (HR=0,57), independientemente de la presencia del resto de variables.



## 4 DISCUSIÓN

El presente estudio sobre errores de medicación (tanto uso inapropiado de antidopaminérgicos de actividad central como de errores en la administración de levodopa) en pacientes ingresados con EP es el de mayor tamaño publicado hasta la fecha. El número de ingresos obtenido (2.546) entra dentro de lo esperado teniendo en cuenta la población actual en Euskadi [EUSTAT]<sup>139</sup>, la prevalencia de la EP en los países de nuestro entorno [De Lau 2006]<sup>140</sup> y el porcentaje de pacientes con dicha enfermedad que requieren ingreso, en línea con los datos publicados [Gerlach 2011, Hassan 2013]<sup>141,142</sup>. El País Vasco cuenta actualmente con una población de 2.178.949 habitantes, por lo que la estimación inicial fue de 3.000 episodios de ingreso en hospitales de agudos en el periodo fijado.

La proporción de pacientes que sufrió algún error de medicación en nuestro medio es alarmante, con prácticamente la mitad de los pacientes (en aproximadamente un tercio de los ingresos) recibiendo la administración de algún antidopaminérgico inapropiado o teniendo problemas con la administración de levodopa. Más interesante aún, nuestros resultados, probablemente debido al importante número de pacientes recogido, son los primeros en demostrar que los pacientes que sufren errores durante su ingreso sufrieron una mayor mortalidad intrahospitalaria. En este sentido, la administración de antipsicóticos y/o antieméticos/procinéticos inapropiados, la omisión completa del tratamiento con levodopa y la omisión de tomas de levodopa por causas no justificadas contribuyeron de forma independiente a una mayor mortalidad intrahospitalaria. Curiosamente, la administración de antieméticos/procinéticos

---

<sup>139</sup> Población del País Vasco. Disponible en: <http://www.eustat.es>. Accedido: 30/5/2014.

<sup>140</sup> De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5:525-35

<sup>141</sup> Gerlach OH, Winogrodzka A, Weber WE. Clinical problems in the hospitalized Parkinson's disease patient: systematic review. *Mov Disord* 2011; 26: 197-208.

<sup>142</sup> Hassan A, Wu SS, Schmidt P, et al; NPF-QII Investigators. High rates and the risk factors for emergency room visits and hospitalization in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:949-54.

apropiados (fundamentalmente domperidona) se asoció a una menor mortalidad en el análisis bivariante. Dicha asociación no se confirmó en el análisis multivariante. Es posible que el uso de domperidona lleve implícito un mejor conocimiento y manejo de la enfermedad, siendo este mayor conocimiento lo que realmente se asocia a una menor mortalidad. Cabe destacar que únicamente en un episodio en los que se omitió totalmente el tratamiento con levodopa se administró también domperidona.

Como era de esperar, a mayor edad y a mayor comorbilidad la mortalidad observada fue mayor. Asimismo, a pesar de la que la presencia de demencia es un factor de riesgo para sufrir síntomas psicóticos y una mayor mortalidad en los pacientes con EP [Friedman 2013]<sup>143</sup>, los pacientes con algún tratamiento prescrito para la demencia al ingreso no tuvieron más riesgo de fallecer durante su estancia en el hospital. No obstante, y como era de esperar, la prescripción de opiáceos al ingreso sí se asoció a una mayor mortalidad. Creemos que la inclusión de dicha variable en el modelo de regresión nos permitió un mejor control de factores pronósticos no controlados de otra manera.

La mortalidad de los pacientes en nuestro medio (7,6% de los ingresos, 11,8% de los pacientes) es ostensiblemente mayor que la publicada en otros estudios. Por ejemplo, en un estudio australiano que incluyó 5637 pacientes, en el que la edad media de los pacientes fue de 75 años, la mortalidad intrahospitalaria fue del 3,7% [Lubomski 2015]<sup>144</sup>. En otro estudio de casos y controles llevado a cabo en Vimercate (Italia) falleció un 6% de los 295 pacientes incluidos en el estudio [Braga 2013]<sup>145</sup>. Es decir, la mortalidad intrahospitalaria en nuestra población fue aproximadamente el doble de la

---

<sup>143</sup> Friedman JH. Parkinson disease psychosis: Update. *Behav Neurol.* 2013 1; 27: 469-77.

<sup>144</sup> Lubomski M, Rushworth RL, Tisch S. Hospitalisation and comorbidities in Parkinson's disease: a large Australian retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:324-30.

<sup>145</sup> Braga M, Pederzoli M, Antonini A, et al. Reasons for hospitalization in Parkinson's disease: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:488-92.

reportada por el estudio italiano y prácticamente el cuádruple de la del estudio australiano.

Por otra parte, un reciente estudio llevado a cabo en Florida en 212 pacientes [Martínez-Ramírez 2015]<sup>146</sup>, demostró que la omisión de tomas de levodopa y la administración de antidopaminérgicos de acción central alargaron la estancia hospitalaria en aproximadamente 4 días. Nuestros resultados van en la misma línea que el citado estudio. En este sentido, tanto la administración de antieméticos/procinéticos inapropiados como la de antipsicóticos inapropiados supuso un aumento de 4 días en la mediana del tiempo de estancia. Aunque la administración de antieméticos/procinéticos o antipsicóticos apropiados también incrementó la mediana del tiempo de estancia en 1 día, este aumento fue mucho más modesto que cuando se usaron medicamentos inapropiados. Asimismo, la omisión de tomas de forma no justificada supuso un aumento del valor de la mediana del tiempo de estancia hospitalaria en 4 días.

Igualmente, nuestros resultados están en línea con un estudio prospectivo llevado a cabo en Holanda, en el que se demostró que el factor determinante en el empeoramiento de los pacientes durante el ingreso fue el de los errores de medicación [Gerlach 2013]<sup>147</sup>. En el estudio antes mencionado no se pudo tener en cuenta la influencia de la administración de antidopaminérgicos inapropiados, ya que solamente se administró haloperidol a un único paciente.

En comparación, el porcentaje de ingresos en los que se prescribió algún antidopaminérgico con actividad central en nuestra cohorte ha sido del 34 %, mayor que el descrito por el resto de trabajos publicados hasta la fecha. El fármaco antipsicótico

---

<sup>146</sup> Martínez-Ramírez D, Giugni JC, Little CS, Chapman JP, Ahmed B, Monari E, Wagle Shukla A, Hess CW, Okun MS. Missing dosages and neuroleptic usage may prolong length of stay in hospitalized Parkinson's disease patients. *PLoS One*. 2015;10:e0124356.

<sup>147</sup> Gerlach OH, Broen MP, Weber WE. Motor outcomes during hospitalization in Parkinson's disease patients: A prospective study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:737-41.

más frecuentemente implicado con una amplia diferencia ha sido haloperidol, administrándose en uno de cada diez ingresos aproximadamente. En muchas ocasiones el motivo de la prescripción fue “si agitación”. Este término es inespecífico y pobre ya que puede corresponder a ansiedad, a psicosis, o incluso a un delirium hiperactivo [Flaherty 2011]<sup>148</sup>. Además, hay que tener en cuenta que los pacientes con EP son especialmente propensos a sufrir delirium en el hospital tal y como se reflejó en el estudio australiano antes mencionado en el que riesgo de delirium en los pacientes con EP fue 5 veces mayor que el de la población general [Lubosmki 2015]<sup>149</sup>.

El tratamiento del delirium debería tener una doble vertiente, etiológica en primer lugar, que supone el abordaje del factor desencadenante, frecuentemente con base puramente orgánica. Por otra parte, existe el tratamiento sintomático. Los antipsicóticos de primera generación, fundamentalmente haloperidol constituyen habitualmente el tratamiento clásico para el delirium agitado. Los resultados obtenidos sugieren un uso indiscriminado de haloperidol para el paciente agitado, independientemente de la etiología implicada en dicha agitación. Por desgracia, y como ya se ha discutido ampliamente, los antipsicóticos (salvo quetiapina y clozapina) empeoran los síntomas motores en la EP.

En cuanto a los antieméticos/procinéticos inapropiados, metoclopramida fue el más frecuentemente administrado, afectando a aproximadamente a un 6,5% de los ingresos. Se deberían considerar otras alternativas siempre que sea posible por el riesgo de empeoramiento de los síntomas motores con este fármaco.

---

<sup>148</sup>Flaherty JH, Gonzales JP, Dong B. Antipsychotics in the treatment of delirium in older hospitalized adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:S269-76.

<sup>149</sup>Lubomski M, Rushworth RL, Tisch S. Hospitalisation and comorbidities in Parkinson's disease: a large Australian retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:324-30.

Por otra parte, consideramos que la prevalencia del número de errores en la administración del tratamiento antiparkinsoniano en nuestro estudio (aproximadamente una de cada 100 dosis no se administró por motivos definidos como inadecuados y se omitió por completo el tratamiento antiparkinsoniano en 45 de los 2546 ingresos) supone una pequeña muestra del número total de errores realmente ocurrido. En este sentido, debido a que nuestro estudio se basa en el análisis registros electrónicos de bases de datos, hemos preferido ser estrictos con los criterios de definición de error en la administración. Nuestra experiencia profesional y conocimiento de la herramienta informática nos lleva a pensar que la firma de no administración es la forma más fiable de detectar errores en la administración, ya que exige una acción mas compleja por parte de enfermería que la simple firma de una toma. Además, debido a las limitaciones del programa *e-Osabide* (solo se permite firmar por “horas enteras”) no pudimos medir los errores de administración de levodopa con tanto detalle como en otros estudios, en los que se definió el error de administración como una desviación (retraso o adelanto) de más de 30 minutos respecto a lo prescrito [Chou 2011, Skelly 2014]<sup>150,151</sup>. Asimismo, el hecho de que únicamente se dispuso de la prescripción crónica en un porcentaje limitado de pacientes no permitió detectar todas las omisiones de tratamiento acaecidos realmente. En cualquier caso, cabe destacar que en la mayoría de los ingresos (88%) en los que se firmó electrónicamente la no administración de alguna dosis por intolerancia oral o “*nil per os*” no se utilizó alternativa terapéutica alguna.

Con objeto de evitar retrasos en la toma de la medicación, los expertos abogan por disponer de todos los medicamentos antiparkinsonianos no solo en las farmacias de los hospitales, sino incluso en cada planta del hospital [Aminoff 2011, Gallagher 2008,

---

<sup>150</sup> Chou KL, Zamudio J, Schmidt P, et al. Hospitalization in Parkinson disease: a survey of National Parkinson Foundation Centers. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:440-5.

<sup>151</sup> Skelly R, Brown L, Fakis A, et al. Does a specialist unit improve outcomes for hospitalized patients with Parkinson’s disease? *Parkinsonism and Related Disorders*. 10.1016/j.parkreldis.2014.09.015.

Get It On Time, Aware In Care]<sup>152,153,154,155</sup>. Sin embargo, en las farmacias de los hospitales con frecuencia se dispone únicamente de los medicamentos aprobados y seleccionados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica, con los cuales se trata de garantizar la cobertura de las necesidades de los pacientes ingresados. Existe una gran variedad de medicamentos antiparkinsonianos en el mercado, con un total de 67 presentaciones diferentes comercializadas actualmente (aproximadamente 300 considerando los medicamentos genéricos) [Nomenclator Digitalis]<sup>156</sup>. Además, dos agonistas dopaminérgicos (cabergolina y pergolida), están dentro de la lista de medicamentos no sustituibles. Por todo ello, estimamos que al menos serán necesarias unas 25 presentaciones diferentes para garantizar una adecuada cobertura de cualquier paciente con EP que pudiera ingresar. Es una cifra relativamente elevada, especialmente para hospitales de pequeño tamaño. Aún mas complicado será que se disponga de stock suficiente de todos ellos en cada una de las plantas en las que pudiera ingresar un paciente con EP.

La falta de disponibilidad de medicamentos antiparkinsonianos ha resultado ser un problema generalizado en nuestro entorno, afectando al 100% de los hospitales. Resulta sorprendente que un centro “excelente” en el tratamiento de la EP, en una unidad especialmente diseñada para el tratamiento de estos pacientes que contaba con un “stock aumentado” de medicamentos, posiblemente en el país con más conciencia del problema de los errores farmacoterapéuticos en la EP (Reino Unido), un 2,5% de las dosis prescritas no pudo ser administrada a tiempo por ausencia del medicamento

---

<sup>152</sup> Aminoff MJ, Christine CW, Friedman JH, et al. National Parkinson Foundation Working Group on Hospitalization in Parkinson's disease. Management of the hospitalized patient with Parkinson's disease: current state of the field and need for guidelines. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 139-45.

<sup>153</sup> Gallager RG, Thompson MK, Forsyth DR. Getting it right on time? An audit of the administration of Parkinson's disease medications in hospital. *Mov Disord*. 2008; 23(suppl 1):S338. Abstract.

<sup>154</sup> Parkinson's UK. "Get It on Time" campaign. Disponible en: [www.parkinsons.org.uk](http://www.parkinsons.org.uk) [Accedido 26/04/2013].

<sup>155</sup> Aware in Care Campaign. National Parkinson Foundation. Disponible en: <http://www.awareincare.org>. [Accedido 6/5/2013.]

<sup>156</sup> Nomenclator Digitalis. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/nomenclatorDI.htm>. [Accedido 6/05/2013].

[Skelly 2014]<sup>157</sup>. Esto nos hace reflexionar sobre qué alternativas se podrían considerar para intentar soliviantar este problema. Además de una necesaria mayor concienciación en los centros sanitarios (particularmente en los servicios de farmacia), sería conveniente el establecimiento de protocolos de intercambio terapéutico para evitar retrasos. En este sentido, se podría sustituir la toma del medicamento por una dosis equivalente de levodopa hasta que se disponga del medicamento inicialmente prescrito [Lertxundi 2015]<sup>158</sup>. Teniendo en cuenta las especialidades afectadas, el 43% de las dosis omitidas por este motivo podrían haberse evitado disponiendo de levodopa de liberación inmediata en las unidades de enfermería en los distintos servicios hospitalarios.

Uno de los temas tratados por la literatura es el de la competencia y conocimiento de los diferentes profesionales implicados en la atención al paciente, destacando la importancia de la existencia de la figura del especialista en EP en los hospitales. En nuestro medio, coincide que los hospitales con mayor número de camas son aquellos que cuentan además con un servicio de neurología. Igualmente, coincide que son los que atendieron a más de 200 ingresos (con excepción del Hospital de Santiago, que a pesar de atender a menos de 200 ingresos sí dispone de un servicio de neurología). Por lo tanto, y a pesar de en nuestro medio no existe la figura del “especialista en EP”, utilizamos tanto el número de ingresos atendidos (> ó < 200 ingresos) como la disponibilidad de un servicio de neurología como medida indirecta de “experiencia en el manejo” de la EP. Los resultados obtenidos demuestran que la mortalidad en los hospitales que disponen de un servicio de Neurología resultó menor en el análisis bivariante. No obstante, dicha asociación no se mantuvo al hacer la

---

<sup>157</sup> Skelly R, Brown L, Fakis A, et al. Does a specialist unit improve outcomes for hospitalized patients with Parkinson's disease? *Parkinsonism and Related Disorders*. 10.1016/j.parkreldis.2014.09.015.

<sup>158</sup> Lertxundi U, Isla A, Solinís MA, et al. A proposal to prevent omissions and delays of antiparkinsonian drug administration in hospitals. *The Neurohospitalist*. 2015;5:53-54.

regresión logística. Además, ninguna de las dos variables influyó en la estancia media. El hecho de que en cuatro hospitales (todos ellos de pequeño tamaño y sin servicio de neurología) no se utilizara ninguna alternativa terapéutica para evitar la omisión de tomas cuando la vía oral no se encontraba disponible (ayuno, intolerancia oral) hace pensar que la implementación de protocolos de manejo peri-operatorio de la EP como el de Brennan publicado en el año 2010 es insuficiente en nuestro entorno [Brennan 2010]<sup>159</sup>.

Lamentablemente, solo se dispuso de información de prescripción crónica ambulatoria en un 40% de los pacientes, probablemente debido a que la implantación del programa de receta electrónica (PRESBIDE) aún no era completa durante el periodo de estudio. Es muy posible que se hayan seleccionado pacientes de aquellos territorios o municipios en los que la implantación de la receta electrónica se realizara con una mayor antelación. En cualquier caso, quetiapina y domperidona son con diferencia los fármacos más prescritos en el ámbito ambulatorio en lo que a antipsicóticos y antieméticos/procinéticos se refiere. Es interesante comprobar como cuando el paciente ingresa en el hospital de agudos, estos fármacos (en principio apropiados) son remplazados en gran parte por haloperidol y metoclopramida, ambos contraindicados en la EP. Este hecho hace pensar que es necesaria una mejor formación y concienciación de los diferentes profesionales sanitarios en el manejo de la enfermedad.

Por último, el diseño del estudio (análisis retrospectivo de bases de datos) conlleva limitaciones que debieran hacer interpretar estos resultados con la debida cautela. No se obtuvo información sobre los años desde el diagnóstico de la enfermedad, ni el estadio Hoen Yahr (escala habitualmente utilizada para describir el

---

<sup>159</sup> Brennan KA, Genever RW. Managing Parkinson's disease during surgery. *BMJ* 2010;341:c5718.



progreso de los síntomas de la EP). Asimismo, no se dispone de un diagnóstico de certeza de EP ya que este es fundamentalmente clínico y la selección de los casos se ha realizado utilizando códigos diagnósticos y datos de farmacia. No obstante, creemos de la combinación de criterios de inclusión aplicados otorga consistencia al estudio y es similar al de estudios similares publicados recientemente [Martínez-Ramírez 2015]<sup>160</sup>. En este sentido, uno de los criterios de inclusión utilizados ha sido el de que los pacientes tuvieran necesariamente un tratamiento dopaminérgico prescrito durante su ingreso. Este criterio hace que aumente la probabilidad de que la población seleccionada sea efectivamente una población con EP [Marras 2012]<sup>161</sup>. No obstante, es posible que hayamos perdido pacientes con EP sin tratamiento farmacológico prescrito, como por ejemplo aquellos con algún dispositivo instalado de estimulación cerebral profunda. Tampoco se puede descartar que alguna variable de confusión no medida haya influido en el desenlace de los ingresos. De todas formas, la inclusión en el modelo de regresión de múltiples variables como el índice de comorbilidad de Charlson, la edad, el sexo, uso de opiáceos, número de ingresos atendidos, disponibilidad de un servicio de neurología, prescripción de fármacos para la demencia, urgencia del ingreso, uso de cualquier antipsicótico o antiemético/procinético y servicio de ingreso, hacen que nuestros resultados sean más consistentes.

---

<sup>160</sup> Martínez-Ramírez D, Giugni JC, Little CS, et al. Missing dosages and neuroleptic usage may prolong length of stay in hospitalized Parkinson's disease patients. PLoS One 2015;10: e0124356.

<sup>161</sup> Marras C, Gruneir A, Wang X, F, et al. Antipsychotics and mortality in Parkinsonism. Am J Geriatr Psychiatry 2012;20:149-58.

## 5 CONCLUSIONES

Tras realizar un seguimiento de la utilización de antipsicóticos y antieméticos, así como de las pautas de administración de la levodopa en los pacientes con EP ingresados en los hospitales de agudos de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, podemos concluir que entre los años 2011 y 2012 los errores en la farmacoterapia detectados afectaron a aproximadamente la mitad de los pacientes y a un tercio de los ingresos hospitalarios.

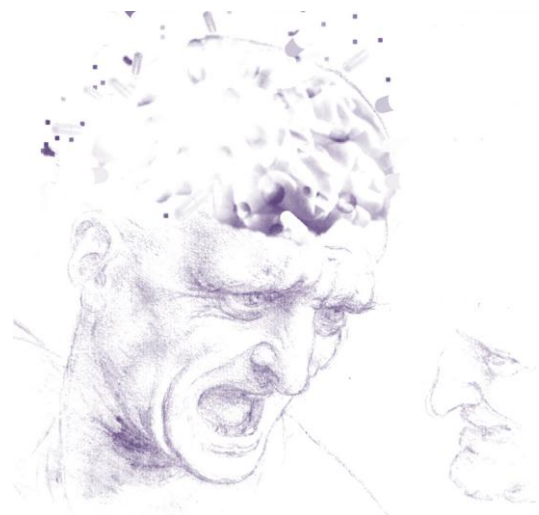
En cuanto al uso de antidopaminérgicos de acción central, destaca el haloperidol como el antipsicótico prescrito y administrado con más frecuencia, a pesar estar contraindicado en pacientes con EP. Metoclopramida fue el antiemético/procinético inapropiado más prescrito y administrado.

Por otro lado, se omitió aproximadamente una de cada 100 tomas de levodopa por motivos no justificados. En cuanto a la omisión completa del tratamiento, ésta se produjo en 45 ingresos.

Finalmente, en este estudio se demuestra que tanto la administración inapropiada de antidopaminérgicos de acción central como la omisión de tomas en el tratamiento con levodopa contribuyen al incremento de la mortalidad intrahospitalaria y prolongan en tiempo de estancia.



## CAPITULO II



### REACCIONES ADVERSAS A ANTIDOPAMINÉRGICOS DE ACCIÓN CENTRAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON. ANÁLISIS DE LAS NOTIFICACIONES EN EL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA (FEDRA) Y REVISIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS PUBLICADAS EN LITERATURA

*Lertxundi U, Isla A, Solinís MA, García M, Aguirre C, García-Moncó JC. Adverse reactions to antipsychotics in Parkinson's Disease: An analysis of the Spanish Pharmacovigilance Database. Clinical Neuropharmacology. 2015;38:69-84.*



## 1 INTRODUCCION

El uso de fármacos con actividad antidopaminérgica puede resultar útil para el manejo de determinadas comorbilidades en la EP como náuseas, vómitos, delirium, hipo, etc. No obstante un uso inapropiado de antidopaminérgicos con acción central (como antieméticos y antipsicóticos) puede empeorar los síntomas motores de la EP. Es por ello que la mayor parte de la literatura sobre el uso de antipsicóticos en la EP se ha focalizado en el riesgo de empeoramiento de síntomas motores secundario al bloqueo de receptores dopaminérgicos a nivel central. En este sentido, el riesgo de RAM más infrecuentes en este grupo de pacientes está menos estudiado. Además, es bien sabido que los ensayos clínicos no sirven para detectar RAM infrecuentes y esto es más cierto aún en la psicosis parkinsoniana, en la que los estudios publicados han sido de pequeño tamaño (<100 pacientes en todos los casos). Por lo tanto, la información sobre RAM infrecuentes como el síndrome neuroléptico maligno (SNM) en estos pacientes es más bien anecdótica [Gray 2004, Ryken 1989]<sup>162,163</sup>.

Un aspecto a tener en cuenta es la edad de los pacientes con EP, mayor que la de los pacientes aquejados de trastornos mentales graves tales como esquizofrenia o trastorno bipolar. Esto hace que la comunidad científica se pregunte si el perfil de seguridad de los antipsicóticos es extrapolable a la población de pacientes con EP.

En cuanto a los antieméticos, la información disponible es aún más escasa. Se dispone de casos de encefalopatía asociada a metoclopramida [Messerschmidt 2012, Robottom 2010]<sup>164,165</sup>. El foco se centra ahora en la domperidona, tradicionalmente (y

---

<sup>162</sup> Gray NS. Ziprasidone-related neuroleptic malignant syndrome in a patient with Parkinson's disease: a diagnostic challenge. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: 205-7.

<sup>163</sup> Ryken TC, Merrell AN. Haloperidol-induced neuroleptic malignant syndrome in a 67-year-old woman with parkinsonism. *West J Med* 1989; 151: 326-8.

<sup>164</sup> Messerschmidt KA, Johnson BR, Khan MA. Encephalopathy associated with metoclopramide use in a patient with Parkinson's disease. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69: 1303-6.

aún) considerada el “gold-standard” del tratamiento de las náuseas y vómitos, pero cuyo perfil de seguridad ha sido recientemente cuestionado debido a su riesgo arritmogénico [Lertxundi 2013]<sup>166</sup>.

Por lo tanto, el objetivo de este capítulo es analizar de las reacciones adversas a antidopaminérgicos de acción central en pacientes con EP, notificadas al sistema español de farmacovigilancia (FEDRA), junto con la revisión de las reacciones adversas publicadas en literatura.

---

<sup>165</sup> Robottom BJ, Shulman LM, Anderson KE, et al. Metoclopramide-induced encephalopathy in Parkinson disease. *South Med J* 2010;103:178-80.

<sup>166</sup> Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Soraluze A, et al. Domperidone in Parkinson’s disease: A perilous arrhythmogenic or the gold standard?. *Current Drug Safety* 2013;8:63-68.

## **2 MATERIAL Y MÉTODOS**

### **2.1 REACCIONES ADVERSAS A ANTIDOPAMINÉRGICOS DE ACCIÓN CENTRAL RECOGIDAS EN LA BASE DE DATOS FEDRA**

Desde 1984 todas las notificaciones espontáneas de reacciones adversas (RAM) a alguno de los 17 centros regionales de farmacovigilancia se recogen en una base de datos centralizada denominada FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas). En este trabajo se recogen las notificaciones desde el origen del sistema (1984) hasta Febrero del año 2014.

Se seleccionaron aquellas notificaciones en las que un antipsicótico (definido como cualquier fármaco del grupo ATC N05A, excepto litio) o un procinético (definido como cualquier medicamento del grupo ATC A03F, excepto domperidona) fue considerado sospechoso de la RAM.

Sólo se eligieron las notificaciones en las que el paciente también estuviera en tratamiento con un agonista dopaminérgico (definido como cualquier fármaco del grupo N04B). Se analizó (cuando estuviera disponible), el motivo de la prescripción del fármaco dopaminérgico para seleccionar únicamente aquellas en las que el paciente fuera de hecho un paciente con EP.

Al igual que en el capítulo I, no se tuvo en cuenta los anticolinérgicos (grupo N04A) porque su uso en la EP es residual y se usan muy frecuentemente para el tratamiento de los síntomas extrapiramidales inducidos por neurolépticos en pacientes psicóticos. También se recogió información sobre otros fármacos sospechosos de haber producido la RAM en caso de que los hubiera.



Las RAM se codificaron de acuerdo con la clasificación “*Medical Dictionary for Regulatory Activities*” (MedDRA). Se obtuvo el termino PT (Preferred Term) utilizado para codificar cada RAM. Ver la figura 1 para consultar un ejemplo.

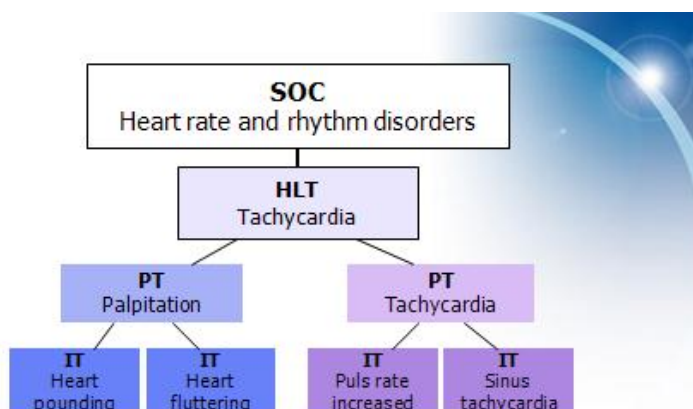
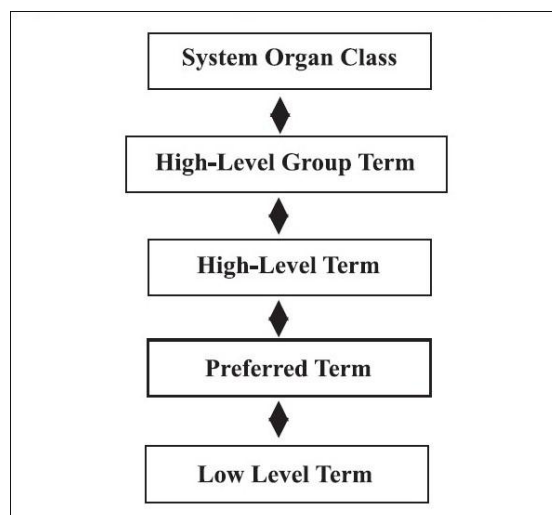
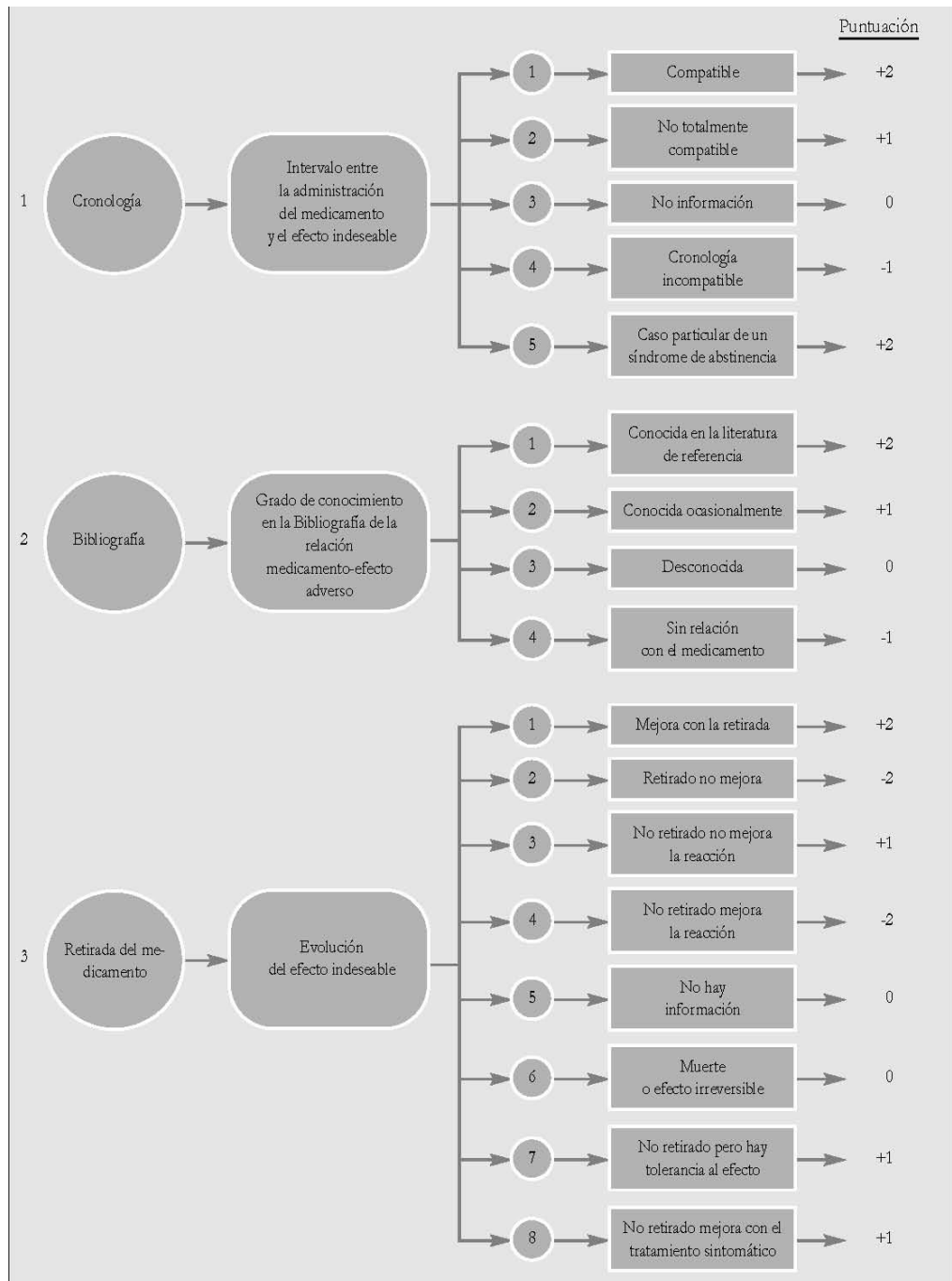


Figura 1. Ejemplo de jerarquía de RAM en MEDDRA.

Hay que tener en cuenta que todas las RAM incluidas en FEDRA han sido previamente evaluadas por un comité técnico de farmacovigilancia. En cada evaluación se estimó la fuerza de asociación causal entre el fármaco y la RAM, utilizando el algoritmo oficial del sistema español de farmacovigilancia: Karch-Lasagna modificado [Capellá 1993]<sup>167</sup>. Este algoritmo consiste en 5 items: Secuencia temporal,

<sup>167</sup> Capellá D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. In: Laporte JR, Tognoni G, editors. Principios de epidemiología del medicamento. 2e ed., Barcelona: Masson-Salvat; 1993. p. 147–70.

conocimiento de la reacción, mejoría tras la retirada, reaparición tras re-exposición y explicación causal alternativa. Como resultado de la aplicación del mismo se puede obtener el siguiente resultado, de menor a mayor fuerza en la asociación causal: 1:No relacionada; 2: Dudosa; 3: Posible; 4: Probable; 5: Definitiva (figura 2).



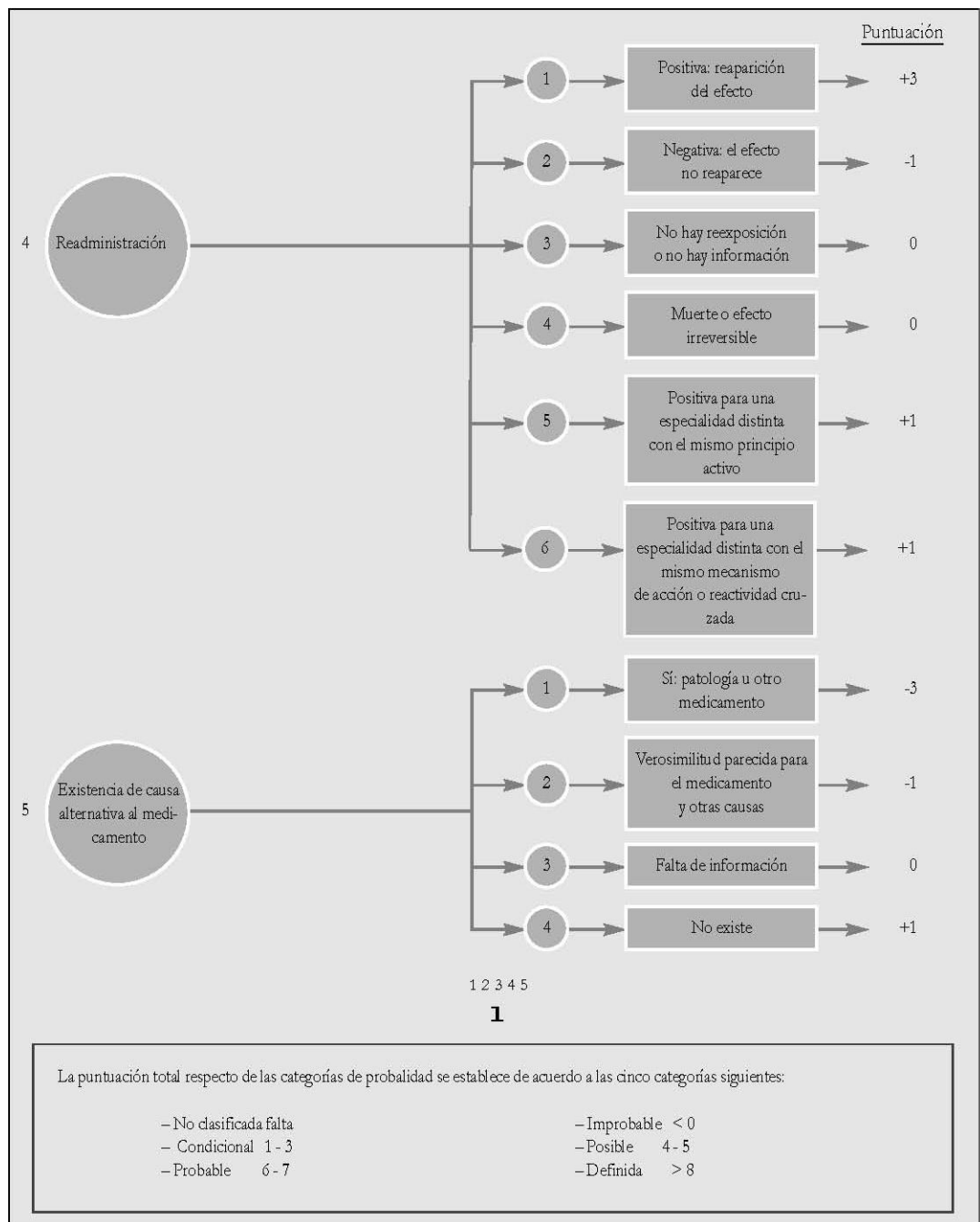


Figura 2. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia [Capellá 1993].

La gravedad de la RAM se evaluó de acuerdo con los criterios contenidos en la Directiva 2001/83/EEC de la Unión Europea [Directiva UE 2001]<sup>168</sup>, que define como graves aquellas RAM que resultan en la muerte del paciente, amenazan la vida,

<sup>168</sup> DIRECTIVE 2001/83/EC. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004481.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004481.pdf). Accedido [10/7/2014].

provocan o alargan un ingreso hospitalario, resultan en una incapacidad persistente o significativa, o provocan una anomalía congénita.

## **2.2 REVISIÓN DE LA LITERATURA**

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura sobre RAM a antipsicóticos utilizados en la EP. Para ello, diseñamos la siguiente búsqueda en Medline utilizando los siguientes términos MeSH (1966-2014): “Parkinson disease” AND “antipsychotic agents” OR “psychotic disorders” AND “Drug-Related Side Effects” OR “Adverse Reactions”. Asimismo, buscamos nuevas referencias en cada uno de los artículos obtenidos en primera instancia. Analizamos las RAMs publicadas.

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 REACCIONES ADVERSAS A RECOGIDAS EN LA BASE DE DATOS

##### FEDRA

##### 3.1.1 ANTIPSICÓTICOS

Tras el análisis de la información contenida en FEDRA, encontramos 47 RAM de interés en total (i.e., el antipsicótico se consideró sospechoso y el paciente estaba también en tratamiento con algún fármaco del grupo N04B). Dicha información aparece recogida en la tabla 1.

Sólo en 28 de las notificaciones se especificó que el fármaco N04B estaba utilizándose para la EP. En otras 19, el motivo de la prescripción no figuraba en la notificación. Decidimos incluir 16 de ellas (tabla 2) teniendo en cuenta los siguientes criterios: i) los fármacos del grupo N04B tienen un limitado número de indicaciones fuera de la EP; ii) La EP ocurre más frecuentemente en pacientes de edades > 60 años [De Lau 2006]<sup>169</sup> lo que coincide con el rango de edad de dichas notificaciones (rango de 60 a 88 años); iii) y la dosis del antipsicótico, que era menor de la que se suele usar en pacientes psicóticos. Se consideró que 3 notificaciones probablemente no ocurrieron en pacientes con EP (ver casos dudosos en la tabla 2).

---

<sup>169</sup> De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol 2006; 5:525-35.

Tabla 1. RAMs a antipsicóticos en pacientes con EP. Datos de la base de datos española de farmacovigilancia (FEDRA)

Antipsicótico sospechoso	Vía de administración; dosis; indicación	Sexo	Edad	Año	Reacciones adversas (código Pt MedDRA)	Gravedad UE	Relación causal *	Tratamiento con N04B	Otros fármacos sospechosos además del antipsicótico
Quetiapina	Oral; 200 mg; Psicosis	M	80	2002	Convulsión (10010904)	No	Probable	Ropinirol	-
	Oral; 300 mg; Demencia	M	84	2004	Somnolencia (10041349), astenia (10003549)	No	Definitivo	Levodopa/benserazida	-
	Oral; desconocida; Psicosis	H	56	2006	Desorden testicular (10043306), edema genital (10030104)	Sí	Condicional	Levodopa/carbidopa	Levodopa/carbidopa
	Oral; 200 mg; Psicosis	M	63	2006	Síndrome neuroleptico maligno (10029282)	Sí†	Condicional	Levodopa/carbidopa, ropinirol	Donepezilo
	Oral; 50 mg; Desconocido	M	73	2007	Síndrome neuroleptico maligno (10029282)	Sí†	Posible	Levodopa/carbidopa, pramipexol	-
	Oral, desconocida; EP	M	87	2007	Parkinsonismo (10034010), síndrome de piernas inquietas (10058920)	Sí	Posible	Levodopa/benserazida	-
	Oral; 200 mg; Alteraciones comportamiento	H	74	2008	Síndrome neuroleptico maligno(10029282), diskinesia (10013916), Pirexia (10037660), CPK↑ (10005470)	Sí	Posible	Levodopa/carbidopa, ropinirol	Ropinirol
Clozapina	Oral; 33 mg; Insomnio	H	80	1994	Trombocitopenia (10043554)	No	Posible	Levodopa/carbidopa	-
	Oral; 12 mg; Paranoia	H	64	1994	Leucopenia (10024384)	No	Probable	Levodopa/carbidopa	-
	Oral; 118 mg; EP	M	73	1995	Granulocitopenia (10018687)	No	Condicional	Levodopa/carbidopa	-
	Oral; desconocida; EP	H	71	1995	Estreñimiento (10010774), Aumento de peso (10047899)	No	Posible	Levodopa/carbidopa, bromocriptina	Levodopa/carbidopa, bromocriptina
	Oral; 25 mg; Delirios	H	75	1997	Leucopenia (10024384)	No	Posible	Levodopa/benserazida	Amitriptilina, levodopa/benserazida
	Oral; desconocida; EP	M	desconocido	1999	Dolor torácico (10008479), escalofríos (10008531)	Sí†	Condicional	Levodopa/carbidopa/entacapona	Levodopa/carbidopa/entacapona
	Oral; 25 mg; Paranoia	M	64	1999	ALT (10001551), AST ↑ (10003481)	No	Probable	Levodopa/carbidopa	Levodopa/carbidopa
Olanzapina	Oral; desconocida; PD	H	85	1999	Discinesia tardía (10043118)	No	Posible	Levodopa/carbidopa	Levodopa/carbidopa
	Oral; 5 mg; Psicosis	M	56	2000	Empeoramiento de la enfermedad (10010264), miosis (10027646), somnolencia (10041349)	No	Posible	Levodopa/carbidopa	-

Antipsicótico sospechoso	Vía de administración; dosis; indicación	Sexo	Edad	Año	Reacciones adversas (código Pt MedDRA)	Gravedad UE	Relación causal *	Tratamiento con N04B	Otros fármacos sospechosos además del antipsicótico
	Oral; desconocida; Psicosis	M	69	2001	Epistaxis (10015090), fatiga (10016256)	No	Posible	Levodopa/carbidopa	-
	Oral; desconocida; Depresión	M	82	2003	Alucinación (10019063), diarrea (10012735), parkinsonismo (100340109), hipertensión (10020772)	No	Condicional	Levodopa/carbidopa	Sertralina, tramadol
	IM, desconocida; Agitación	H	67	2009	Agitación (10001497), sedación (10039897), coma (10010071)	Sí	Posible	Levodopa/carbidopa	-
	Oral; desconocida; Psicosis	H	71	2012	Psicosis aguda (10037252)	Si	Probable	Levodopa/carbidopa	Trazodona, escitalopram, levodopa/carbidopa
Risperidona	Oral; desconocida; Demencia	M	83	2007	Estreñimiento (10002776), hiponatremia (10021036), Síndrome inadecuado de secreción de ADH (10002776)	Sí	Posible	Rotigotina	Rotigotina, torasemida, cefuroxima, amilorida, hidroclorotiazida
Haloperidol	Oral; 6 mg	H	68	1989	Síndrome neuroleptico maligno (10029282)	Sí	Probable	Levodopa/carbidopa	-
Sulpirida	Oral; desconocida; Vértigo	H	81	2009	Temblor (10044565)	No	Definitivo	Levodopa/benserazida	-
Tiaprida	Oral; 600 mg; EP	M	73	1993	Agitación (10001497) Estado confusional (10010305)	Sí	Probable	Levodopa/carbidopa, amantadina	Amantadina
Pimozida	Oral; 8 mg; Demencia	H	75	1995	Hepatitis Colestásica (10019754)	No	Posible	Levodopa/carbidopa	-
Tioridazina	Oral; 70 mg Demencia	M	76	1990	Hepatitis (10019717)	No	Probable	Levodopa/carbidopa	-
Quetiapina & Risperidona	Oral; 50 & 3 mg EP	H	71	2011	Epistaxis (10015090)	Sí	Probable	Ropinirol, rasagilina	Escitalopram
Haloperidol & Risperidona	Oral; 1 & 2 mg Alucinaciones	M	71	2009	Insomnio (10022437), dolor abdominal (10000059), disfonía (10013952), dolor miembros (10033425), cefalea (10019211)	Sí	Condicional	Levodopa/carbidopa/entacapona, pramipexol	-

\*Algoritmo modificado de Karch-Lasagna, oficial en el Sistema Español de Farmacovigilancia (Capellá); † El paciente falleció como consecuencia de la reacción adversa; CPK: Creatin fosfoquinasa. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa. H: Hombre. M: mujer

Tabla 2. RAMs a antipsicóticos en pacientes en tratamiento con antiparkinsonianos. Motivo de prescripción de fármaco N04B desconocido, Datos de la base de datos española de farmacovigilancia (FEDRA).

Antipsicótico sospechoso	Vía de administración; dosis; indicación	Sexo	Edad	Año	Reacciones adversas (Código Pt MedDRA)	Gravedad UE	Relación causal *	Tratamiento con N04B	Otros fármacos sospechosos
Quetiapina	Oral; 100 mg Delirio	H	70	2004	Parkinsonismo (10034010)	Sí	Probable	Levodopa/carbidopa, pramipexol	-
	Oral; 100 mg; Desconocida	M	82	2007	Sofocos (10060800)	No	Improbable	Levodopa/carbidopa	Ketorolaco, tramadol, alprazolam, pregabalina
	Oral; 100 mg; Depresión	M	67	2009	Glaucoma (10018304), ceguera (10005169)	Sí	Condicional	Ropinirol	Escitalopram, gemfibrozilo, pantoprazol, irbesartan, hidroclorotiazida
	Oral; 100 mg; Demencia	H	74	2011	Estado confusional (10010305)	Sí	Posible	Levodopa/carbidopa/entacapona, rasagilina	Paroxetina
	Oral; desconocido	H	77	2011	Administración errónea (10048055), ↓conciencia (10012373)	Sí	Probable	Levodopa/benserazida, entacapona	Levodopa/benserazida, entacapona, clonazepam
Clozapina	Oral 25 mg; Paranoia	M	72	1994	Leucopenia (10024384)	No	Condicional	Levodopa/carbidopa	-
	Oral 75 mg; EP	M	71	1997	Leucopenia (10024384)	No	Posible	Levodopa/carbidopa	Levodopa/carbidopa, diltiazem, salbutamol, budesonida
	Oral; 50 mg; Esquizofrenia	H	62	1999	Leucocitosis (10024378), Anemia(10002034)	No	Posible	Ropinirol	
Olanzapina	Oral; 20 mg; Desconocida	-	-	2003	Síndrome Neuroléptico Maligno(10029282)	Sí†	Condicional	Levodopa/carbidopa	Venlafaxina, mirtazapina, lorazepam, levodopa/carbidopa
Haloperidol	Oral; desconocida; desconocida	M	88	2010	Somnolencia (10041349), hipotermia (10021113)	No	Probable	Levodopa/carbidopa	-
Sulpirida	Oral; desconocida; mareos	M	82	2008	Mareos (10013573)		Condicional	Levodopa/carbidopa	Metoclopramida, tietilperazina, pizotifeno, betahistina
	Oral; desconocida; vértigo	H	76	2011	Desorientación (10013395), estado confusional (10010305), astenia (10003549)	No	Posible	Levodopa/carbidopa/entacapona	Diazepam
Aripiprazol	Oral; 10 mg Desconocida	H	60	2010	Agresión (10001488), delirio (10012218), soliloquios (10041308), delirios (10012239)	Sí	Condicional	Levodopa/carbidopa	Levodopa/carbidopa
Levomepromazina	Oral; 100 mg Desorden mental	H	63	2001	Síndrome de retirada (10048010)	No	Posible	Selegilina	Fluoxetina
Clorpromazina	Oral; desconocida Trastorno bipolar	H	78	2011	Hepatitis colestásica (10019754)	Si	Condicional	Levodopa/carbidopa	Valpromida
Haloperidol & Tiaprida	Subcutánea; 2,5 mg & Oral; 200 mg Desorden mental	H	86	2005	Temblor (10044565)	Sí	Probable	Levodopa/carbidopa, cabergolina	Lorazepam, maprotilina, levodopa/carbidopa, cabergolina



Antipsicótico sospechoso	Vía de administración; dosis; indicación	Sexo	Edad	Año	Reacciones adversas (Código Pt MedDRA)	Gravedad UE	Relación causal *	Tratamiento con N04B	Otros fármacos sospechosos
--------------------------	--	------	------	-----	--	-------------	-------------------	----------------------	----------------------------

### CASOS DUDOSOS, DESCARTADOS

Risperidona	IM, desconocido; Agitación	H	67	2009	Agitation (10001497), sedación (10039897), comma (10010071)	Sí	Posible	Levodopa/carbidopa	-
	Oral; 6 mg; Depresión	M	66	2000	Síndrome neuroléptico maligno (10029282)	Sí	Posible	Levodopa/carbidopa	-
Clozapina	Oral; 500 mg; Esquizofrenia	H	70	2002	Parada cardíaca (10007515), Depresión respiratoria (10038678), Coma (10010071)	Sí†	Posible	Levodopa/benserazida, ropirinol	-

\*Algoritmo modificado de Karch-Lasagna, oficial en el Sistema Español de Farmacovigilancia (Capellá); † El paciente falleció como consecuencia de la reacción adversa. H: hombre. M: mujer. IM Intramuscular

Quetiapina fue el fármaco más frecuentemente implicado en las notificaciones finalmente seleccionadas (12/44, 27%) seguida de clozapina con 10 (22%); olanzapina con 7 (16%), haloperidol 3 (7%), sulpirida 3 (7%) y otros fármacos con 8 (18%). Asimismo, en tres notificaciones más de un antipsicótico fue sospechoso: una con quetiapina y risperidona y las otras dos implicando a haloperidol y risperidona o tiaprida.

Prácticamente la mitad de las notificaciones (21) cumplieron criterios de gravedad de la UE. En 4 de ellas el paciente murió como consecuencia de la RAM. De esas 4, en 3 el algoritmo de causalidad arrojó un resultado “condicional” y en la otra “posible”.

El resultado del algoritmo de causalidad fue: posible en 17 (39%), probable en 12 (27%), condicional en 12 (27%), definitivo en 2 (4%) e improbable en 1 (2%). Ver tablas 1 y 2 para mas detalle.

La RAM más grave fue el síndrome neuroléptico maligno, que se comunicó en cinco pacientes. Tres de ellos asociados a quetiapina, un caso asociado a haloperidol, y otro a olanzapina. Tres de estos pacientes murieron, dos de ellos con quetiapina y el otro con olanzapina.

Asimismo, se recogieron dos casos de epistaxis en FEDRA; uno de ellos por la combinación de quetiapina y risperidona, y el otro con olanzapina.

Además, se encontraron un caso de trastorno genital con edema asociado a quetiapina y un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH) por risperidona.

Por ultimo, se describió un caso de hepatitis colestásica por pimozida, un antipsicótico de primera generación que no ha sido utilizado formalmente en la EP.

### 3.1.2 ANTIEMÉTICOS

Tan solo se encontró una notificación de interés referente a metoclopramida. Coincide con la ya referida en la tabla 2, en la que el antipsicótico sospechoso era la sulpirida y la RAM “mareos”. No se encontraron más notificaciones.

## 3.2 REVISIÓN DE LA LITERATURA

En lo que al análisis de la literatura sobre RAM a antipsicóticos en la EP se refiere, encontramos un total de 15 ensayos clínicos randomizados doble ciego (ECA) y 87 estudios adicionales. 57 de ellos fueron series de casos-estudios abiertos, 16 correspondían a revisiones retrospectivas y 14 eran casos clínicos. Ver tablas 3 y 4 para mas detalle.

Clozapina ha sido, con diferencia, el antipsicótico más estudiado en la psicosis parkinsoniana, apareciendo en 7 ECAs y otros 38 estudios. La sedación, sialorrea e hipotensión ortostática han sido las RAM más frecuentemente comunicadas en la literatura. Hemos encontrado tres casos de agranulocitosis asociados a clozapina en la literatura [Thomas 2010, Rudolf 1997, Connemann 2004]<sup>170,171,172</sup>. Otras RAM comunicadas son: confusión, delirium, leucopenia, aumento de peso, taquicardia, mareo, estreñimiento, incontinencia urinaria, convulsiones, elevación de enzimas hepáticos, etc.

Después de clozapina, quetiapina ha sido el antipsicótico más estudiado, figurando en 6 ECA y 18 estudios más. La sedación y el ortostatismo han sido las RAM

---

<sup>170</sup> Thomas AA, Friedman JH. Current use of clozapine in Parkinson's disease and related disorders. Clin Neuropharmacol 2010; 33: 14.

<sup>171</sup> Rudolf J, Grond M, Neveling M, et al. Clozapine-induced agranulocytosis and thrombopenia in a patient with dopaminergic psychosis. J Neural Transm 1997;104:1305-11.

<sup>172</sup> Connemann BJ, Schonfeldt-Lecuona C. Ziprasidone in Parkinson's disease psychosis. Can J Psychiatry 2004; 49: 73.

más frecuentemente comunicadas, así como también las más problemáticas. Otras RAM: taquicardia, hipersexualidad, discinesia, estreñimiento, rash, entre otras.

Otros antipsicóticos que también han recibido una atención intensa son olanzapina y risperidona, cuya principal limitación ha sido el deterioro motor. Prácticamente todas las RAM comunicadas han estado relacionadas con el empeoramiento del parkinsonismo. Otras RAM para olanzapina: somnolencia, mareo y aumento de LDL, colesterol, triglicéridos y leptina. Otras RAM con risperidona: somnolencia, sialorrea, mareo, confusión y fatiga, entre otras.

Aripiprazol ha demostrado provocar un deterioro motor grave en los estudios publicados. Un paciente requirió alimentación parenteral, y otro alimentación por una sonda nasogástrica [Schonfeldt-Lecuona 2004, Wickremaratchi 2006]<sup>173,174</sup>. Otras RAM descritas: insomnio, empeoramiento de síntomas psicóticos, confusión, etc.

Más recientemente se han publicado estudios con ziprasidona. La experiencia, aún preliminar, parece indicar que el perfil de seguridad (en cuanto a deterioro motor) es benigno, similar al de clozapina [Pintor 2012]<sup>175</sup>. No obstante, uno de los dos únicos casos de SNM por antipsicóticos en la EP ocurrió precisamente con ziprasidona [Gray 2004]<sup>176</sup>. Otras RAM: ziprasidona: prolongación leve del intervalo QTc, risa patológica, sedación, etc.

Finalmente, encontramos un caso de SNM asociado a haloperidol [Ryken 1989]<sup>177</sup>. No encontramos estudios implicando a ningún otro antipsicótico.

---

<sup>173</sup> Schonfeldt-Lecuona C, Connemann BJ. Aripiprazole and Parkinson's Disease Psychosis. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 373-4.

<sup>174</sup> Wickremaratchi M, Morris HR, Ali IM. Aripiprazole associated with severe exacerbation of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 1538-9.

<sup>175</sup> Pintor L, Valldeoriola F, Baillés E, et al. Ziprasidone versus clozapina in the treatment of psychotic symptoms in Parkinson disease: a randomized open clinical trial. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35:61-6.

<sup>176</sup> Gray NS. Ziprasidone-related neuroleptic malignant syndrome in a patient with Parkinson's disease: a diagnostic challenge. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: 205-7.

<sup>177</sup> Ryken TC, Merrell AN. Haloperidol-induced neuroleptic malignant syndrome in a 67-year-old woman with parkinsonism. *West J Med* 1989; 151: 326-8.

Tabla 3 RAM a antipsicóticos en pacientes con EP comunicadas en ensayos clínicos doble ciego randomizados.

ENSAYOS CLINICOS RANDOMIZADOS DOBLE CIEGO (Todos con grupo control excepto el de Wolters)					
Referencia	Año	Antipsicótico	Población de estudio	Seguimiento	RAM comunicadas
Wolters et al (Sin grupo control)	1990	Clozapina (Dosis relativamente altas, hasta 250 mg en 10 días).	6 (depresión o demencia concomitante)	24 días	3 pacientes abandonaron: sedación excesiva y deshidratación (1), delirium (1), y delirium incapacitante persistente (1). Otras RAM comunicadas: Empeoramiento parkinsonismo (6) lentitud en el registro de pensamiento y respuesta(2).
Bonucelli et al	1997	Clozapina vs. placebo	17	Media de 15 meses en el periodo abierto	La sedación fue la única RAM comunicada.
The Parkinson Study Group (PSYCLOPS)	1999	Clozapina vs. placebo	Clozapina: 30 Placebo: 30	4 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un paciente se retiró debido a leucopenia (2.900 células/mm<sup>3</sup>)</li> <li>• 3.9 latidos más por minuto en el grupo de clozapina</li> <li>• Aumento de peso: 3,7 Kg con clozapina, 0,1 Kg con placebo</li> </ul>
Ellis et al	2000	Clozapina vs. risperidona	Clozapina: 5 Risperidona: 5	3 meses	1 leucopenia con clozapina (<3000 células/mm <sup>3</sup> ) 2 pacientes sufrieron rigidez e incontinencia urinaria, 1 con risperidona y otro con clozapina
Goetz et al	2000	Olanzapina vs. clozapina	Clozapina: 8 Olanzapina: 7	63 días	El estudio se detuvo prematuramente por empeoramiento de síntomas motores en el grupo de olanzapina
Manson et al	2000	Olanzapina vs. placebo	10	2 semanas de olanzapina o placebo, 1 semana de lavado entre medias	Más tiempo "off" con olanzapina que con placebo (30% versus 2%) y, más RAM: (1.1 versus 0.1)
Ondo et al	2002	Olanzapina vs. placebo	Olanzapina: 14 Placebo: 9	9 semanas	RAM por olanzapina : empeoramiento motor, peor postura, disartria, edema, babeo, aumento de peso, boca seca, náusea, insomnio, sedación, sudoración, y agitación
Breier et al 2 ECAs, uno en USA y otro en Europa	2002	Olanzapina vs. placebo	Olanzapina: 90 Placebo: 70	4 semanas	Más síntomas extrapiramidales en el estudio americano con olanzapina vs placebo, sin diferencias en el estudio europeo

**ENSAYOS CLINICOS RANDOMIZADOS DOBLE CIEGO (Todos con grupo control excepto el de Wolters)**

Referencia	Año	Antipsicótico	Población de estudio	Seguimiento	RAM comunicadas
					Nº Pacientes
					Somnolencia 14
					Infección respiratoria 10
					Empeoramiento de la EP 7
					Sialorrea 5
					Hipotensión postural 5
					Náusea/vómitos 5
					Estreñimiento 5
					Confusión 4
					Empeoramiento enfermedad base 2
					Síncope 1
					2 pacientes abandonaron el tratamiento con clozapina: 1 neutropenia y 1 fractura
Morgante et al	2004	Quetiapina vs. clozapina	Quetiapina:23 Clozapina: 22	12 semanas	Quetiapina: empeoramiento EP (3), sedación (1), mareo (1) Clozapina: babeo (1) aumento de peso (1), y sedación (1)
Ondo et al	2005	Quetiapina vs. placebo	Quetiapina: 21 Placebo: 10	12 semanas	Sedación (9) Ninguna RAM provocó abandonos.
Rabey et al	2007	Quetiapina vs. placebo	Quetiapina: 30 Placebo: 20	3 meses	2 pacientes abandonaron por somnolencia intensa Somnolencia (7), hipotensión ortostática (1) and cefalea (1)
Kurlan et al	2007	Quetiapina vs. placebo	40 pacientes demenciados (9 con EP) Quetiapina: 5 Placebo:4	10 semanas	La quetiapina se asoció con una tendencia hacia un peor funcionamiento funcional diario
Shotbolt et al	2009	Quetiapina vs. placebo	Quetiapina: 11 Placebo: 13	12 semanas	3 pacientes con quetiapina abandonaron por mareo
Fernández et al	2009	Quetiapina vs. placebo	Quetiapina: 8 Placebo: 8	-	Mareo, quetiapina vs placebo (3 vs. 1) y pérdida de equilibrio, empeoramiento parkinsonismo (3 vs. 0), más pacientes en el grupo placebo sufrieron síncope (4 vs 0). Otras RAM con quetiapina: pesadillas (1), confusión (1) y aumento de apetito (1)

Tabla 4. RAM a antipsicóticos en pacientes con EP comunicadas en estudios observaciones

Antipsicótico	Referencia	Año	Población de estudio	Seguimiento	Reacciones adversas
Aripiprazol	Fernández et al SC-EA	2004	8	-	Abandonos por empeoramiento parkinsonismo (2) Insomnio, confusión and akatisia (1)
	Schonfeldt-Lecuona & Conneman CC	2004	Varón de 70 años	-	Inicialmente hipokinesia progresiva y rigidez, que evoluciona a una akinesia completa, incluida anartria. Se necesitó hidratación y nutrición parenteral
	Lopez Meza et al SC-EA	2005	3	-	Ninguna
	Friedman et al SC-EA	2006	14	Fase inicial 6 semanas, con una fase de extensión de 20 semanas	Tres abandonaron por empeoramiento de los síntomas motores. En 2 pacientes empeoramiento de los síntomas psicóticos.
	Wickremaratchi et al CC	2006	Mujer de 48 años	-	Estado akinético-rigidez grave. Disfagia y anartria que requirieron alimentación por sonda nasogástrica durante dos semanas
Clozapina	Scholz & Dichigans SC-EA	1985	4 (y otros 9 con fluperlapina)	-	Sedación en un paciente que inició con la dosis de 100 mg. Acinesia en pacientes que recibieron tratamiento concomitante con haloperidol y tioridazina.
	Friedman et al CC	1987	Varón de 36 años	Hasta 20 meses	Paciente con esquizofrenia y EP. No se comunicó ninguna RAM
	Ostergaard & Dupont SC-EA	1988	16	-	Un paciente abandonó por hipotensión ortostática grave. Otro paciente abandonó por sedación (aunque se le pudo reintroducir el tratamiento con éxito posteriormente)
	Roberts et al CC	1989	Mujer de 64 años	-	Ninguna
	Friedman & Lannon SC-EA	1989	5	-	El principal problema fue la sialorrea
	Bear et al SC-EA	1989	3	-	No deterioro motor. Antes de la clozapina los pacientes se habían quedado inmóviles con la administración de una dosis equivalente a 25 mg de clorpromazina, requiriendo sondaje para alimentarse.
	Pfeiffer et al SC-EA	1990	5 (todos varones)	-	2 pacientes no toleraron clozapina: uno por sedación extrema y otro por sedación extrema con hipotensión ortostática Otras RAM: sedación leve (1), síncope (1), sialorrea (1)
	Bernardi & Del Zompo SC-EA	1990	-	8 meses	Ninguna
	Kahn et al SC-EA	1991	11	-	Confusión transitoria (8), sialorrea (4), hipotensión ortostática (1), sedación (2), confusión persistente (1)

Antipsicótico	Referencia	Año	Población de estudio	Seguimiento	Reacciones adversas
Clozapina	Parsa & Basteni CC	1991	Mujer de 45 años con depresión concomitante	-	Ninguna
	Wolk & Douglas SC-EA	1992	5	1-2 años	Hipotensión ortostática leve y sedación en dos pacientes Dos abandonos: 1 al de 1 hora de la primera dosis, por hipotensión ortostática grave y sensorio obnubilado. El otro por elevación de enzimas hepáticas.
	Lew & Waters SC-EA	1992	9 (7 EP, y 2 parkinsonismo)	-	Dos pacientes RAM que no se pudieron manejar: 1 con letargia e hipotensión ortostática y otro con confusión. Un paciente con parkinsonismo sufrió confusión asociada a un gran ictus hemorrágico. Otras RAM: 2 hipotensión ortostática y 1 letargia
	Factor & Brown SC-EA	1992	8	3 meses	Aumento de sialorrea en 6 pacientes. En 3 pacientes la sedación fue problemática al inicio. No hubo abandonos
	Gershanik et al SC-EA	1992	35	-	Ninguna
	Rosenthal et al CC	1992	1	-	Exacerbación de hipotensión ortostática
	Linazasoro et al SC-EA	1993	9 EP con akatisia nocturna	Media de 12.5 meses	Ninguna RAM grave
	Greene et al SC-EA	1993	13 (9 demencia leve 4 con demencia grave)		<u>Demencia leve</u> : Un paciente sufrió agranulocitosis a los 2 meses de iniciar la clozapina. Dos pacientes sufrieron delirios, pero acabaron tolerando la dosis con la que los sufrieron <u>Demencia grave</u> : Tres pacientes sufrieron RAM graves y persistentes: 1 sedación y 2 hipotensión ortostática
	Pinter & Hellscher SC-EA	1993	7	-	Sedación leve
	Factor et al SC-EA	1994	17	6 meses-2 años	RAM comunicadas en 14 pacientes: Sialorrea, sedación, confusión, hipotensión ortostática y palpitaciones
	Rabey et al SC-EA	1995	27	15 pacientes durante una media de 6,8 meses, y 7 pacientes durante una media de 18 meses	No hubo granulocitopenias. 2 pacientes abandonaron pronto (5 días) por la somnolencia
	Wagner RR	1996	49	Hasta 18 meses	Leucopenia (2), dolor de espalda (1), delirium (1), fiebre (1), sedación (1), trombopenia (1)
Widman et al RR	1997	27	14 > 1 año	Cinco abandonos por RAM: 2 confusión/agitación, 1 hipotensión ortostática, 1 convulsión y 1 sedación extrema. Otras RAM: Sedación (7), hipotensión ortostática (7), sialorrea (4), sueños vívidos (2) y confusión (2)	



Antipsicótico	Referencia	Año	Población de estudio	Seguimiento	Reacciones adversas		
	Rudolf et al CC	1997	Varón de 72 años	-	Agranulocitosis. Trombocitopenia concomitante		
Clozapina	Trosch et al RR 4 centros de los EEUU	1998	172	6 años Febrero 1988- Julio 1994	Nº pacientes con RAM		
					Abandonos		
					Sedación	79	19
					Sialorrea	19	1
					Hipotensión	17	3
					Pérdida de memoria	11	4
					Empeoramiento parkinsonismo	9	4
					Delirium	8	4
					Estreñimiento	8	2
					Aumento de peso	6	1
					Aspiración	5	1
					Neutropenia	4	0
Taquicardia	3	1					
Alteración comportamiento	1	1					
Ruggieri et al SC-EA	1998	36 no demenciados	12 meses	Mareo (9), sedación (8), trastornos gastrointestinales (3), hipotensión (3), y sialorrea (3).			
Factor SA et al SC-EA	2001	53	12 semanas	Extensión del estudio PSYCLOPS. No empeoramiento de síntomas motores.			
Klein et al RR	2003	32	5 años	3 abandonos por sedación.			

Antipsicótico	Referencia	Año	Población de estudio	Seguimiento	Reacciones adversas	
Clozapina	Fernández et al RR	2004	39	60 meses	Nº pacientes	
					Sedación	11
					Sialorrea	4
					Boca seca	1
					Estreñimiento	1
					Incontinencia urinaria	1
					Hipotermia	1
	Confusión	1				
	Fernández et al SC-EA	2004	44	Duración media de 41 meses	No hubo mayor riesgo de sufrir diabetes	
	Gomide et al RR	2008	43	-	RAM: Sedación excesiva (13), sialorrea (7), neutropenia (3), trombocitopenia (1), incontinencia urinaria (1), diarrea y dolor epigástrico (1), náusea, vómitos y estreñimiento grave (1), diplopía (1), alucinaciones (1) y agitación (1). Abandonos por RAM: neutropenia (3), trombocitopenia (1), estreñimiento grave con obstrucción intestinal (1), alucinación (1) y agitación (1). Abandonos (9 en total): sedación (5), sialorrea (1), estreñimiento (1), hiperglucemia (1), y agitación (1).	
Thomas & Friedman RR	2010	61 (53 EP, y 8 con síndromes relacionados)	Desde Julio 2005	Nº Pacientes		
				Sedación	18	
				Sialorrea	8	
				Empeoramiento de EP	6	
				Aumento de peso	4	
				Confusión	2	
				Alucinaciones	2	
				Mioclónicas	2	
				Glucemia ↑	1	
Estreñimiento	1					
Hack et al RR	2014	36	8 años	8,3% de neutropenia transitoria		

Antipsicótico	Referencia	Año	Población de estudio	Seguimiento	Reacciones adversas
Clozapina* Para el temblor	Pakkenberg SC-EA	1986	11 pacientes EP (2 con temblor)	-	Sedación en todos excepto tres pacientes. Aumento de peso en varios pacientes
	Friedman & Lannon SC-EA	1990	5		Sedación (4), aumento de peso (3), empeoramiento de la marcha (1)
	Jansen SC-EA	1994	23	6 meses	Sedación Sialorrea Convulsiones Agranulocitosis
					Nº pacientes 8 6 1 1 (células/mm <sup>3</sup> : 2.3)
Haloperidol	Ryken & Merrell CC	1989	Mujer de 67 años	-	Síndrome Neuroléptico Maligno
	Wolters et al SC-EA	1996	15 no demenciados	64 días	Aumento significativo en el tiempo de sueño
	Jiménez-Jiménez et al SC-EA	1998	2	-	Empeoramiento motor en ambos pacientes
	Friedman RR	1998	19 parkinsonismo (10 EP)	-	10 pacientes empeoramiento motor. Somnolencia (2), agitación (1).
	Friedman et al SC-EA	1998	12 (cambio desde clozapina)		En nueve pacientes empeoramiento del parkinsonismo al cambiar clozapina por olanzapina.
Olanzapina	Weiner et al RR	1998	21	Des de 8 días hasta meses	Parkinsonismo (8)
	Stover & Juncos SC-EA	1999	22 (11 EP)	6 meses	Ocho pacientes suspendieron el tratamiento con olanzapina en los dos primeros meses, por empeoramiento intolerable del parkinsonismo.
	Graham et al SC-EA	1998	5		Empeoramiento de síntomas motores durante la fase inicial. Dos pacientes abandonaron el ensayo como consecuencia del mismo.
	Aarsland et al SC-EA	1999	21 con y sin demencia	8 semanas	3 pacientes abandonaron por mareo grave. RAM comunicadas en > 50% de los pacientes: dificultades para concentrarse, pérdida de memoria, somnolencia y boca seca.
	Molho & Factor RR	1999	12 (11 EP)	-	En 9 de 12 pacientes empeoramiento de síntomas motores. Este fue considerado muy grave en 6 de ellos y un paciente requirió hospitalización por inmovilidad.
	Marsh et al SC-EA	2001	5 con demencia	6 semanas	Cuatro pacientes no acabaron el estudio por: empeoramiento motor, sedación o paranoia

Antipsicótico	Referencia	Año	Población de estudio	Seguimiento	Reacciones adversas
Quetiapina	Sa et al CC	2001	Varón de 76 años	-	No empeoramiento de síntomas motores en un inicio. Recayó más tarde, y el tratamiento se cambió a clozapina porque las diskinesias estaban empeorando
	Evatt et al SC-EA	1996	10	3 meses	Quetiapina como (IC1 204,636). Caídas de la tensión arterial sistólica >20% en cinco pacientes y un caso de taquicardia dosis limitante.
	Juncos et al SC-EA	1998	15	12 meses	Hipersexualidad (1), aumento de síntomas psicóticos y pobre adherencia que hizo que abandonara el estudio a los tres meses (1) taquicardia dosis limitante e hipotensión (1).
	Parsa et al SC-EA	1998	2 (1 demenciado)	-	No empeoramiento motor
	Samanta & Stacey SC-EA	1998	10	25 ± 20 días	7 pacientes habían fracasado previamente al menos con un antipsicótico. Un paciente abandono por diplopía. 7/10 pacientes empeoramiento de síntomas motores
	Fernández et al SC-EA	1999	35	4 semanas	Tres pacientes no toleraron quetiapina por: hipotensión ortostática, cefalea, náuseas, y alucinaciones persistentes
	Dewey & O'Suilleabhain RR	2000	99 (84 quetiapina en algún momento)	-	Ninguna
	Fernández & Lannon SC-EA	2000	15 (cambio desde clozapina)	12 meses	Fracasos en el cambio: aumento de diskinesia (1), temblor y ansiedad (1), alucinaciones y confusión (1); dolor radicular en ambas piernas (1)
	Targum & Abbott SC-EA	2000	11	52 semanas	Mareo (la primera semana) (1), caída a las 4 semanas (1) y estreñimiento grave (1). 1 accidente cerebrovascular.
	Weiner et al CC	2000	Un varón de 81 años	-	Previamente no toleró olanzapina por empeoramiento de síntomas motores.
	Sommer SC-EA	2001	2	-	Un varon de 72 años de edad, con una historia de 27 años de EP desarrolló una crisis oclógira Una mujer de 69 años sufrió acatisia
	Fernández et al RR	2003	106	74% continuaron con quetiapina durante 15 meses o más	Incremento de parkinsonismo (10), sedación (3), confusión (2), hipotensión (2), y rash (1). Cinco pacientes murieron por una causa no relacionada
	Reddy et al RR	2003	43 con y sin demencia	10 meses	5 pacientes empeoramiento de síntomas motores (todos demenciados)
	Juncos et al SC-EA	2004	29	24 semanas	RAMs más frecuentes: hipotensión postural (7%) y mareo (14%). RAM en al menos 10% de los pacientes: lesión accidental (17%), diarrea (17%), depresión (10%), sudoración (10%), y faringitis (10%). Solo 2 casos de hipotensión ortostática moderada.
	Klein et al RR	2006	35	24 meses	1 paciente abandonó por hipotensión ortostática y falta de eficacia and y otro por sedación y falta de eficacia
Prohorov et al SC-EA	2006	35 (19 von demencia)	6 meses	Ocho pacientes suspendieron el tratamiento por falta de eficacia y 3 pacientes por RAM: (de ellos 2 somnolencia, y 1 también con hipotensión ortostática).	

Antipsicótico	Referencia	Año	Población de estudio	Seguimiento	Reacciones adversas
	Ford et al SC-EA	1994	6	-	Síntomas extrapiramidales
	Meco et al SC-EA	1994	6	-	No empeoramiento de síntomas motores. sialorrea (1) e hipotensión (1)
	Rich et al SC-EA	1995	6 síndrome rígido akinético (4 con EP)	-	5/6 exacerbación de síntomas extrapiramidales 1 paciente requirió gastrostomía, 2 pacientes encefalopatía
	Workman et al SC-EA	1997	9 pacientes varones ingresados	37.3 ± 11.5 días (duración del ingreso)	Sin síntomas extrapiramidales  2 pacientes abandonaron por RAM: 1 por hipokinesia, ansiedad, concentración disminuida, y marcha anormal. 1 por leucopenia y trombocitopenia
Risperidona					Nº pacientes
					Hipokinesia 10
					Somnolencia 7
					Sialorrea 7
					Caídas 6
					Mareo 6
					Estreñimiento 4
					Confusión 4
					Fatiga 3
					Calambres 3
				Marcha anormal 3	
				Depresión 3	
	Leopold SC-EA	2000	39	6 meses	Empeoramiento de parkinsonismo en 6 pacientes, tuvieron que abandonar el tratamiento
Ziprasidona	Conneman & Schonfeldt-Lecuona CC	2004	70 años, varón	-	Previamente agranulocitosis con clozapina y deterioro motor con aripiprazol
	Gray CC	2004	52 años, varón	-	Síndrome Neuroléptico Maligno
	Gómez-Esteban et al SC-EA	2005	12	24 semanas	2 pacientes abandonaron el tratamiento: sedación (1) y pérdida de equilibrio (1)

Antipsicótico	Referencia	Año	Población de estudio	Seguimiento	Reacciones adversas
	Micheli et al RR	2005	6	-	Empeoramiento motor leve (1)
	Oeschner & Korchounov SC-EA	2005	5, administración IM	-	Sedación moderada y una reducción de la ansiedad y confusión. Una prolongación de 2 y 6ms en el intervalo QTc (2)
	Berkowitz SC-EA	2006	4	-	Ninguna RAM grave
	Shiah et al CC	2006	63 años, varón	-	Ninguna
	Schindehütte & Trenkwalder SC-EA	2007	4	-	Risa patológica en dos pacientes
	Duggal et al CC	2008	Mujer de 50 años		Ninguna
Clozapina vs Olanzapina	Giménez-Roldán et al SC-EA	2001	Clozapina: 9 Olanzapina:9	12 semanas	Tres pacientes con olanzapina abandonaron debido a una inestabilidad postural grave. Empeoramiento del parkinsonismo (2), acompañado de mareo (3). Los nueve pacientes con clozapina se quejaron de sedación. Otras RAM: caídas (2), confusión (1) y síncope ortostático (1).
Quetiapina & ziprasidona	Lopez del Val & Santos SC-EA	2004	Quetiapina: 134 Ziprasidone: 43	6 meses	Ninguna
Clozapina vs. quetiapina	Merims et al Comparación prospectiva (ciega para el evaluador)	2006	Clozapina: 14 Quetiapina: 13	22 semanas	1 paciente con clozapina desarrolló leucopenia con neutropenia. 2 pacientes con leucopenia abandonaron el estudio. La somnolencia y la fatiga fueron frecuentes en ambos grupos
Olanzapina, quetiapina y risperidona	Rustembegovic et al SC-EA	2006	Olanzapina:10 Quetiapina: 10 Risperidona: 10 Placebo:10	-	La olanzapina provocó un incremento de LDL, colesterol, triglicéridos y leptina. La quetiapina no produjo cambios en dichos parámetros.
Ziprasidona vs. clozapina	Pintor et al SC-EA	2012	Clozapina: 8 Ziprasidone: 8	4 semanas	Ziprasidona: somnolencia (2), insomnio (1) fatiga (1), quejas sin especificar (1), picor de piernas (1) y sialorrea (1). Neumonía que requirió hospitalización (1) Clozapina: Somnolencia (6), mareo (3) picor en piernas (1), incontinencia urinaria (1), caída sin consecuencias (1) y edema maleolar (1).
SC-EA: Series de casos-estudios abiertos. RR: Revisión retrospectiva de casos. CC: Caso clínico. RAM: Reacción adversa a medicamentos					

## 4 DISCUSIÓN

Algunas de las RAM comunicadas en la base de datos FEDRA nunca se han comunicado en la literatura, como son: SNM asociado a quetiapina y olanzapina, epistaxis con quetiapina/risperidona y olanzapina; trastorno testicular con edema genital asociado a quetiapina; síndrome inadecuado de secreción de ADH por risperidona; y finalmente, colestásis por pimozida. Aunque son raras, todas ellas son RAM conocidas [Muench 2010]<sup>178</sup>.

Los únicos casos de SNM por antipsicóticos en la EP publicados hasta la fecha han involucrado a haloperidol [Ryken 1989]<sup>179</sup> y ziprasidona [Gray 2004]<sup>180</sup>. Por lo tanto, los casos asociados a quetiapina y olanzapina en nuestro estudio serían inéditos. No obstante, en un caso que implicaba a olanzapina y en otro que implicaba a quetiapina, la levodopa/carbidopa también se consideró sospechosa. En estos casos, distinguir un SNM “genuino” del síndrome hiperpirexia-akinesia que se produce al suspender bruscamente la levodopa puede resultar indistinguible [Fernández 2003, Friedman 2013]<sup>181,182</sup>.

Encontramos otro caso de SNM asociado a haloperidol en FEDRA. No obstante parece que el efecto deletéreo que este fármaco puede provocar pasa desapercibido por los clínicos, o al menos la comunicación de RAM al sistema de farmacovigilancia ha sido anecdótico.

---

<sup>178</sup> Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. *Am Fam Physician* 2010 ;81: 617-22.

<sup>179</sup> Ryken TC, Merrell AN. Haloperidol-induced neuroleptic malignant syndrome in a 67-year-old woman with parkinsonism. *West J Med* 1989; 151: 326-8.

<sup>180</sup> Gray NS. Ziprasidone-related neuroleptic malignant syndrome in a patient with Parkinson's disease: a diagnostic challenge. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: 205-7.

<sup>181</sup> Fernández HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Treatment of psychosis in Parkinson's disease: safety considerations. *Drug Saf* 2003; 26:643-59.

<sup>182</sup> Friedman JH. Parkinson disease psychosis: Update. *Behav Neurol*. 2013 1; 27: 469-77

Por otra parte, es curioso que la última notificación con clozapina ocurriera hace ya 12 años, en 2002. Este hecho ilustra la dificultad que perciben los profesionales para su uso, confirmado en la poca prevalencia de uso en nuestra población, en la que únicamente 4 pacientes disponían una prescripción crónica de clozapina por los 39 con quetiapina (ver capítulo I). Quetiapina es el fármaco antipsicótico más utilizado por los pacientes con EP, por lo que el hecho de que sea el fármaco para el cual más notificaciones se hayan obtenido no es una sorpresa.

La epistaxis no había sido comunicada como RAM hasta la fecha a antipsicóticos en la EP. Aunque es una RAM infrecuente, no es un efecto desconocido. Algunos autores han propuesto como mecanismo el antagonismo de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, lo que incrementaría el flujo sanguíneo además de reducir la agregación plaquetaria [Harrison-Woolrych 2004]<sup>183</sup>.

No obstante, a la hora de interpretar estos resultados hay que tener en cuenta que la notificación espontánea no permite obtener datos de incidencia, debido a la infranotificación e información incompleta en las notificaciones. Por ello, las RAM aquí descritas son probablemente una pequeña muestra de las realmente ocurridas en España desde 1984.

---

<sup>183</sup> Harrison-Woolrych M, Clark DW. Nose bleeds associated with use of risperidone. *BMJ* 2004;328:1416.



## 5 CONCLUSIONES

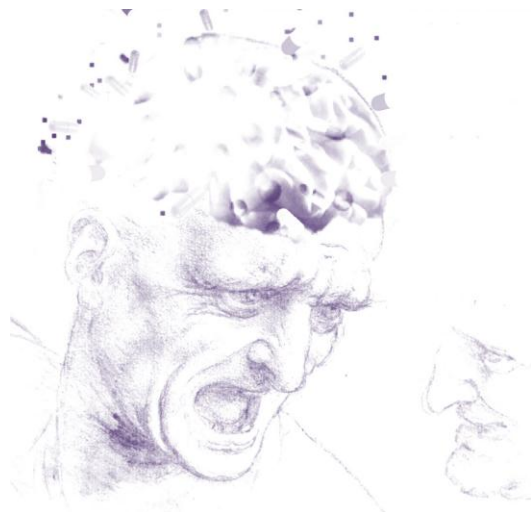
En conclusión, el análisis de los datos contenidos en la Base de datos española de farmacovigilancia (FEDRA) de los últimos 30 años nos ha permitido detectar algunas RAM a antipsicóticos en la EP previamente desconocidas, como son: los primeros casos de SNM asociados a quetiapina y olanzapina; Dos casos de epistaxis, uno con una combinación de quetiapina y risperidona, y uno con olanzapina; Un caso de trastorno testicular y edema genital con quetiapina; Una secreción inapropiada de hormona antidiurética con risperidona; y un caso de hepatitis colestásica secundaria a pimozida. También comunicamos el segundo caso de SNM asociado a haloperidol en pacientes con EP. Por lo tanto, la información obtenida a partir de los sistemas de notificación espontánea ha demostrado ser una herramienta útil para complementar la información publicada, para una mejor determinación del perfil de seguridad de cada antipsicótico cuando se utiliza en pacientes con EP, permitiéndonos descubrir RAM infrecuentes.

Finalmente, tras la revisión de las reacciones adversas a antidopaminérgicos de acción central en pacientes con EP publicadas en literatura, podemos concluir que tanto clozapina como quetiapina, además de ser los antipsicóticos más estudiados, son los que presentan un perfil de seguridad más favorable en esta población de pacientes.





# CAPÍTULO III



## CARGA ANTICOLINÉRGICA EN PACIENTES INGRESADOS CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

*Lertxundi U, Isla A, Solinís MA, Domingo-Echaburu S, Hernández R, Peral-Aguirregoitia J, Medrano J. Anticholinergic burden in Parkinson's disease inpatients. European Journal Of Clinical Pharmacology. 2015;71:1271-7.*



## 1 INTRODUCCIÓN

Los fármacos anticolinérgicos han sido una de las clases de fármacos antiparkinsonianos disponibles en el arsenal farmacoterapéutico desde que se usaran extractos de Atropa Belladonna en el siglo XIX [Knapp 1992]<sup>184</sup>. No obstante, estos fármacos pueden producir un efecto deletéreo en el sistema nervioso central como alteraciones cognitivas, especialmente en las personas de edad avanzada. Por lo tanto, es necesario extremar la precaución cuando se prescriben en personas con disfunción cognitiva previa. En este sentido, hay que tener en cuenta que la demencia tiene una prevalencia de hasta el 80-90% en las fases más avanzadas de la EP [Weintraub 2011]<sup>185</sup>. Otro potencial efecto nocivo del uso de anticolinérgicos en la EP radica en que su uso en pacientes en tratamiento con inhibidores de la colinesterasa (que como se ha indicado en el capítulo I constituyen los fármacos más utilizados para tratar la demencia en la EP) podría frenar el efecto beneficioso de estos últimos debido a una interacción farmacodinámica [American Expert Panel 2012]<sup>186</sup>.

Tampoco conviene perder de vista los efectos anticolinérgicos periféricos como taquicardia, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa, etc. teniendo en cuenta que muchos pacientes con EP ya sufren cierto grado de disfunción del sistema nervioso autónomo [Wood 2010]<sup>187</sup>.

Considerando todos los factores mencionados anteriormente, es fácil entender por qué hoy en día los anticolinérgicos (biperideno, trihexifenidilo y benztropina) se

---

<sup>184</sup> Kapp W J. The history of drugs for the treatment of Parkinson's disease. *Neural Transm Suppl.* 1992;38:1-6.

<sup>185</sup> Weintraub D, Chen P, Ignacio RV, et al. Patterns and trends in antipsychotic prescribing for Parkinson's disease psychosis. *Arch Neurol* 2011; 68: 899-904.

<sup>186</sup> American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616-31.

<sup>187</sup> Wood LD, Neumiller JJ, Setter SM, Dobbins EK. Clinical review of treatment options for select nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010;8:294-315.

reservan para los pacientes más jóvenes sin disfunción cognitiva en los que el temblor constituye el síntoma limitante [Goetz 2014]<sup>188</sup> .

Aunque la medida de la actividad anticolinérgica sérica ha sido considerada el “gold-standard” para estimar la carga anticolinérgica global, es una técnica cara y no disponible para la mayoría. Por estas razones, se han desarrollado diferentes escalas cuantitativas para estimar la carga anticolinérgica total sumando la puntuación asignada a los diferentes fármacos prescritos en un paciente concreto. Existen muchas listas de medicamentos pero difieren sustancialmente tanto en los medicamentos incluidos como en el grado de actividad anticolinérgica que asignan a cada compuesto [Lertxundi 2013]<sup>189</sup>. Actualmente se dispone de una lista de medicamentos elaborada a partir de una revisión sistemática de todas las listas publicadas [Duran 2013]<sup>190</sup>. A pesar de ser probablemente lista más completa disponible actualmente, no carece de importantes limitaciones, cómo la de omisión de fármacos con indudable efecto anticolinérgico disponibles en nuestro medio [Lertxundi 2013]<sup>191</sup>.

El propósito principal de este estudio es medir la carga anticolinérgica total en los pacientes con EP ingresados en cualquiera de los hospitales de agudos de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud durante los años 2011-2012.

---

<sup>188</sup> Goetz CG, Pal G. Initial management of Parkinson's disease. *BMJ*. 2014;349:g6258.

<sup>189</sup> Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, et al. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. 2013. *Psychogeriatrics* 13:17–24.

<sup>190</sup> Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1485-96.

<sup>191</sup> Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Ruiz-Osante B, et al. Comments on Duran et al.'s systematic review of anticholinergic risk scales (EJCP 2DOI 10.1007/s00228-013-1499-3). *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:1729.

## 2 MATERIAL Y MÉTODO

### 2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo observacional de 2 años de duración, durante el periodo comprendido entre Enero de 2011 y Diciembre de 2012 en todos los hospitales de agudos del sistema sanitario publico en Euskadi.

Para la realización de este estudio se utilizó la información obtenida de las bases de datos de Osakideza-Servicio Vasco de Salud. Dichas bases de datos codifican a los pacientes con un único identificador encriptado denominado “numero de identificación del paciente”, lo que permite vincular datos de diferentes fuentes (bases de datos) para un mismo paciente. Cualquier dato que permitiera conocer la identidad de los sujetos fue excluido. Con este sistema, no es posible acceder a datos adicionales de la historia del paciente, lo que asegura la anonimización.

El Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi (CEIC-Euskadi) autorizó la realización del estudio, (código PI2015048). Debido a que los datos fueron recibidos de forma anónima y encriptada no fue necesario obtener un consentimiento informado para cada paciente.

Al igual que en el capítulo I, se seleccionaron los ingresos en los once hospitales de agudos de la red de Osakidetza - Servicio Vasco de Salud, i.e: Hospital de Alto deba, Hospital Universitario de Basurto, Hospital de Bidasoa, Hospital Universitario de Cruces, Hospital Universitario de Donostia, Hospital de Galdakao-Usánsolo, Hospital de Mendaró, Hospital de San Eloy, Hospital Universitario de Álava (sede Santiago Apóstol, sede Txagorritxu) y el Hospital de Zumarraga.

Para identificar la cohorte de pacientes aplicamos los mismos criterios de inclusión y exclusión ya detallados en el capítulo I. Brevemente, se seleccionaron todos



los pacientes en los que se hubiera asignado el código 332.0 (Enfermedad de Parkinson) de la 9ª versión de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9 Modificación Clínica (CIE-9-MC)<sup>192</sup>, bien como motivo de ingreso (diagnóstico principal) o como diagnóstico secundario, que a su vez hubieran recibido algún medicamento antiparkinsoniano (grupo N04B de la clasificación ATC) durante su ingreso.

## 2.2 CARGA ANTICOLINÉRGICA

La carga anticolinérgica se midió en el primer día de cada ingreso utilizando la lista de Duran *et al* [Duran 2013]<sup>193</sup>, quienes examinaron sistemáticamente todas las listas sobre riesgo anticolinérgico publicadas en la literatura, analizando las discrepancias en la asignación de la actividad anticolinérgica en las mismas. Finalmente obtuvieron una lista de 53 fármacos con baja actividad anticolinérgica y otra lista de 47 fármacos con alta actividad anticolinérgica. En este estudio se registraron tanto los medicamentos considerados de “alto riesgo anticolinérgico” como los de “bajo riesgo anticolinérgico”. Se midió el número de pacientes con medicamentos prescritos de cada categoría.

En segundo lugar, se midió la carga anticolinérgica utilizando tres de las escalas más utilizadas en la literatura: la “Anticholinergic Drug Scale” (ADS) [Carnahan 2006]<sup>194</sup>, la “Anticholinergic Cognitive Burden Scale” (ACB) [Boustani 2008]<sup>195</sup> y el Anticholinergic Risk Score (ARS) [Rudolph 2008]<sup>196</sup>. Estas tres listas clasifican los medicamentos atendiendo a su potencial anticolinérgico en una escala de 0 (sin o bajo

---

<sup>192</sup> Edición electrónica de la CIE 9MC. Disponible en: [http://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index\\_9\\_mc.html](http://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index_9_mc.html). [Accedido 3/11/2014]

<sup>193</sup> Durán CE, Azermi M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1485-96.

<sup>194</sup> Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, et al. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden. Associations with serum anticholinergic activity. *Journal of Clin Pharmacol* 2006; 46:1481-1486.

<sup>195</sup> Boustani MA, Campbell NL, Munger S, et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health* 2008;4:311-20.

<sup>196</sup> Rudolph J, Salow MJ, Angelini MC, et al. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008; 165 :508-13.

riesgo) a 3 (alto potencial anticolinérgico). Se puede consultar la tabla 1 para comprobar una lista completa de los fármacos incluidos.

Finalmente, se detectaron fármacos prescritos, que aun poseyendo un indudable efecto anticolinérgico, actualmente no se incluyen en ninguna de las listas antes mencionadas. Estos fármacos, al no estar incluidas en ninguna de las listas actualmente no se incluyeron en los análisis posteriores.

### **2.3 INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA**

Por otra parte, también se registró el uso de inhibidores de la colinesterasa (grupo N06DA de la clasificación ATC), con el fin de averiguar si la carga anticolinérgica fue diferente entre usuarios y no usuarios de estos medicamentos, debido al antagonismo farmacodinámico que puede derivarse de un uso concomitante.

### **2.4 NÚMERO DE FÁRMACOS PRESCRITO**

El número total de medicamentos diferentes prescritos el día del ingreso también se recogió para explorar su posible relación con la carga anticolinérgica.

Tabla 1. Lista completa de fármacos incluidos en las 4 escalas anticolinérgicas utilizadas.

Fármaco	ATC	Riesgo anticolinérgico según DURAN <i>et al</i>	ADS	ARS	ACB
Acepromazina	N05AA04	Alto			
Alimenazina	R06AD01	Bajo			1
Alprazolam	N05BA12		1		1
Alverina	A03AX08				1
Amantadina	N04BB01	Bajo	1	2	2
Amitriptilina	N06AA09	Alto	3	3	3
Amoxapina	N06AA17				3
Ampicilina	J01CA01		1		
Atenolol	C07AB03				1
Atropina	A03BA01	Alto	3	3	3
Azatioprina	L04AX01		1		
Baclofeno	M03BX01	Bajo		2	
Belladona	A03BA04	Alto			2
Benzotropina	N04AC01		3	3	3
Bromocriptina	N04BC01	Bajo	1		
Bromfeniramina	R06AB01	Alto	3		3
Bupropion	N06AX12				1
Captopril	C09AA01		1		1
Carbamazepina	N03AF01	Bajo	2		2
Carbinoxamina	R06AA08	Alto	3		3
Carisoprodol	M03BA02			3	
Cefalotina	J01DB03		1		
Cefamandol	J01DC03		1		
Cefoxitina	J01DC01		1		
Cetirizina	R06AE07	Bajo		2	
Clordiazepóxido	N05BA02	Bajo	1		
Clorfenamina	R06AB04	Alto			
Clorpromazina	N05AA01	Alto	3	3	3
Clortalidona	C03BA04		1		1
Cimetidina	A02BA01	Bajo	2	2	1
Citalopram	N06AB04	Bajo			
Clemastina	R06AA04	Alto	3		3
Clomipramina	N06AA04	Alto	3		3
Clonazepam	N03AE01	Bajo	1		
Clorazepato	N05BA05		1		1
Clorfeniramina	R06AB04		3	3	3
Clortalidona	C03EA06; C03BB04		1		
Clozapina	N05AH02	Alto	3	2	3
Clindamicina	J01FF01		1		
Codeína	R05DA04	Bajo	1		1
Colchicina	M04AC01				1
Ciclobenzaprina	M03BX08	Bajo	2	2	2

Fármaco	ATC	Riesgo anticolinérgico según DURAN <i>et al</i>	ADS	ARS	ACB
Ciproheptadina	R06AX02	Alto	2	3	2
Darifenacina	G04BD10	Alto	3		3
Desipramina	N06AA01	Alto	3	2	3
Dexametasone	H02AB02		1		
Dexclorfeniramina	R06AB02	Alto			
Diazepam	N05BA01	Bajo	1		1
Diciclomina	A03AA07	Alto	3	3	3
Digitoxina	C01AA04	Bajo	1		
Digoxina	C01AA05		1		1
Diltiazem	C08DB01		1		
Dimenhidrinato	R06AA02	Alto	3		3
Difenhidramina	R06AA02	Alto	3	3	3
Dipiridamol	B01AC07		1		1
Domperidona	A03FA03	Bajo			
Dosulepina	N06AA16	Bajo			
Doxepina	N06AA12	Alto	3		3
Disopiramide	C01BA03	Bajo	2		1
Emepromio	G04BD01	Alto			
Entancapona	N04BX02 ; N04BA03	Bajo		1	
Estazolam	N05CD04		1		
Famotidina	A02BA03		1		
Fenelzina	N06AF03	Bajo	1		
Fentanilo	N02AB03	Bajo	1		1
Fexofenadina	R06AX26	Bajo			
Flavoxato	G04BD02	Alto	3		3
Fluoxetina	N06AB03	Bajo	1		
Flufenazina	N05AB02	Alto	1	3	
Flurazepam	N05CD01		1		
Fluticasona	R03AC12		1		
Fluvoxamina	N06AB08	Bajo	1		1
Furosemida	C03CA01; C03EB01; C03CB01		1		1
Gentamicina	J01GB03		1		
Haloperidol	N05AD01	Bajo		1	1
Homatropina	S01FA05	Alto			
Hidralazina	C02DB02		1		1
Hidrocodona	R05DA03	Bajo			
Hidrocortisona	H02AB09		1		1
Hidroxizina	N05BB01	Alto	3	3	3
Hiosciamina	A03BA03	Alto	3	3	3
Imipramina	N06AA02	Alto	3	3	3
Ipratropio	R03BB01	Alto			
Isosorbida	C01DA08		1		1

Fármaco	ATC	Riesgo anticolinérgico según DURAN <i>et al</i>	ADS	ARS	ACB
Ketorolaco	M01AB15	Bajo			
Ketotifeno	R06AX17		1		
Levodopa	N04BA*			1	
Litio	N05AN01	Bajo			
Loperamida	A07DA03	Bajo	1	2	1
Loratadina	R06AX13	Bajo		2	
Lorazepam	N05BA06		1		
Loxapina	N05AH01	Bajo	2		2
Meclizina	R06AE05	Alto	3	3	3
Meperidina=petidina	N02AB02	Bajo	2		2
Metadona	N07BC02	Bajo			
Metocarbamol	M03BA03	Bajo		1	3
Metoprometazina=metotrimeprazina	N05AA02	Alto	2		2
Metilprednisolona	H02AB04		1		
Metoclopramida	A03FA01			1	
Metoprolol	C07AB02				1
Midazolam	N05CD08		1		
Mirtazapina	N06AX11	Bajo		1	
Molindona	N05AE02	Bajo	2		2
Morfina	N02AA01	Bajo	1		1
Nefazodona	N06AX06	Bajo			
Nifedipino	C08CA05		1		1
Nizatidina	A02BA04		1		
Nortriptilina	N06AA10	Alto	3	2	3
Olanzapina	N05AH03	Bajo	1	2	3
Orfenidrina	N04AB02	Alto	3		3
Oxazepam	N05BA04		1		
Oxcarbazepina	N03AF02	Bajo	2		2
Oxibutinina	G04BD04	Alto	3	3	3
Oxicodona	N02AA05	Bajo	1		
Pancuronio	M03AC01		1		
Paroxetina	N06AB05	Bajo	1	1	3
Perfenazina	N05AB03		1	3	3
Pimozida	N05AG02	Bajo	2		2
Piperacilina	J01CA12; J01CR05		1		
Pirilamina= Mepiramina	R06AC01	Alto	3		
Pramipexol	N04BC05			1	
Prednisolona	H02AB06		1		
Prednisona	H02AB07		1		1
Proclorperazina	N05AB04	Bajo	1	2	
Prociclidina	N04AA04	Alto	3		
Promazina	N05AA03	Bajo			3
Prometazina	R06AD02	Alto	3	3	3

Fármaco	ATC	Riesgo anticolinérgico según DURAN <i>et al</i>	ADS	ARS	ACB
Propantelina	A03AB05	Alto	3		3
Propoxifeno	N02AC04	Bajo			
Protriptilina	N06AA11	Alto	3		
Pseudoefedrina	R01BA02			2	
Quetiapina	N05AH04	Bajo		1	3
Quinidina	C01BA01				1
Ranitidina	A02BA02	Bajo	2	1	1
Reboxetina	N06AX18				
Risperidona	N05AX08	Bajo		1	1
Escopolamina	A04AD01	Alto	3		3
Selegilina	N04BD01			1	
Sertralina	N06AB06		1		
Sulpirida	N05AL01				
Temazepam	N05CD07	Bajo	1		
Teofilina	R03DA04	Bajo	1		1
Tioridazina	N05AC02	Alto	3	3	3
Tiotixeno	N05AF04	Alto	1	3	
Tizanidina	M03BX02	Alto		3	
Tolterodina	G04BD07	Alto	3	2	3
Tramadol	N02AX02	Bajo	1		
Trazodona	N06AX05	Bajo		1	1
Triamcinolona	H02AB08		1		
Triamtereno	C03DB02		1		1
Triazolam	N05CD05	Bajo	1		
Trifluoperazina	N05AB06		1	3	3
Trihexifenidilo	N04AA01	Alto	3		3
Trimipramina	N06AA06	Alto	3		3
Tropatepina	N04AA12	Alto			
Valproico, ácido	N03AG01		1		
Vancomicina	J01XA01		1		
Warfarina	B01AA03		1		1
Ziprasidona	N05AE04			1	

## 2.5 ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

Al igual que en el capítulo I, el índice de comorbilidad de Charlson se calculó para cada ingreso utilizando los códigos CIE-9-MC al alta. Se utilizó el algoritmo publicado por Quan y cols en el año 2005 [Quan 2005]<sup>197</sup>. En la tabla 3 del capítulo I se pueden consultar los códigos CIE-9-MC utilizados para el cálculo.

## 2.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calcularon estadísticos descriptivos para analizar las características de la población de estudio y para estimar las tasas de prevalencia. Se aplicó una prueba t-de student para muestras no apareadas para comparar la edad de los pacientes con y sin anticolinérgicos y la carga anticolinérgica medida con las escalas ADS, ACB y ARS en pacientes con y sin inhibidores de la colinesterasa. Por otro lado, se aplicó la prueba de  $\chi^2$  para averiguar si la proporción de pacientes tratados con anticolinérgicos fue estadísticamente superior en pacientes usuarios de inhibidores de la colinesterasa.

Posteriormente, se aplicó un modelo de regresión logística para determinar las variables que se asociaron de forma independiente con las prescripciones de fármacos anticolinérgicos utilizando las cuatro listas anteriormente mencionadas. Los resultados se consideraron estadísticamente significativas cuando  $p < 0,05$ . Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software SPSS versión 22 para Windows (SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp).

---

<sup>197</sup> Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining Comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. Med Care 2005; 43: 1130-9.

### 3 RESULTADOS

Un total de 1628 pacientes diferentes fueron ingresados 2546 veces en alguno de los 11 hospitales públicos de agudos en el País Vasco durante el período de estudio. Los pacientes a los que se prescribió algún anticolinérgico fueron significativamente mayores y usaron más medicamentos de media. Asimismo, el uso de inhibidores de la colinesterasa fue más frecuente en los pacientes que tenían alguna prescripción de algún anticolinérgico.

Tabla 2. Datos clínico-demográficos en función del uso de algún anticolinérgico de la lista de Duran *et al.*

Datos demográficos	Mediana (Rango)	Ingresos CON algún anticolinérgico (n=1365)	Ingresos SIN algún anticolinérgico (n=1181)
Edad <sup>a</sup> (años)	81 (30-102)	80,63 ± 8,12	79,91 ± 8,65
Índice de Comorbilidad de Charlson	1 (0-9)	1,14 ± 1,41	1,17 ± 1,39
Sexo			
• Hombres (1365)	-	53,4%	46,6%
• Mujeres (1181)		53,8%	46,2%
Número de medicamentos <sup>b</sup>	9 (1-24)	10,63 ± 3,90	8,33 ± 3,89
Inhibidores de la colinesterasa <sup>c</sup>	-	10,0%	4,6%

<sup>a</sup>p<0,001 t test

<sup>b</sup>p<0,001 t test

<sup>c</sup>χ<sup>2</sup>: 26,4 p<0,001



### 3.1 PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS DE LA LISTA DE DURAN *ET AL*

Se prescribió al menos un fármaco anticolinérgico de la lista de Duran *et al.* en 1365 ingresos (53,6%). Un total de 1263 pacientes (49,6%) recibieron al menos un fármaco de “bajo riesgo” de la lista de Duran *et al* y 666 (26,1%) fueron expuestos por lo menos a un anticolinérgico de "alto riesgo" o más de una prescripción de fármacos de "bajo riesgo". Entacapona, morfina, trazodona y haloperidol fueron los fármacos más prescritos entre los considerados de "bajo riesgo". Entre los medicamentos de alto riesgo, ipratropio, tolterodina, amitriptilina y clozapina fueron los prescritos con mayor frecuencia. Ver tabla 3 para más detalle, en la que los medicamentos considerados de alto riesgo están en negrita.

Tabla 3. Fármacos anticolinérgicos de la lista de Duran *et al* prescritos en pacientes ingresados. (en negrita los fármacos de alto riesgo anticolinérgico)

ATC	Fármaco	Nº de ingresos**
<b>Fármacos antiparkinsonianos</b>		
N04BA03*	Entacapona	284
N04BX02	Entacapona	29
<b>N04AA01</b>	<b>Trihexifenidilo</b>	<b>7</b>
N04BC01	Bromocriptina	1
<b>Analgésicos</b>		
N02AA01	Morfina	236
N02AB02	Meperidina=petidina	25
N02AB03	Fentanilo	30
N02AX02	Tramadol	24
N02AA05	Oxicodona	7
M01AB15	Ketorolaco	4
<b>Antidepresivos</b>		
N06AX05	Trazodona	187
N06AB04	Citalopram	147
N06AX11	Mirtazapina	107
N06AB05	Paroxetina	45
<b>N06AA09</b>	<b>Amitriptilina</b>	<b>25</b>
N06AB03	Fluoxetina	21
<b>N06AA06</b>	<b>Trimipramina</b>	<b>3</b>
<b>N06AA02</b>	<b>Imipramina</b>	<b>2</b>
<b>N06AA04</b>	<b>Clomipramina</b>	<b>1</b>
<b>N06AA10</b>	<b>Nortriptilina</b>	<b>2</b>
N06AB08	Fluvoxamina	1
<b>Antipsicóticos</b>		
N05AD01	Haloperidol	161

ATC	Fármaco	Nº de ingresos**
N05AH04	Quetiapina	134
<b>N05AH02</b>	<b>Clozapina</b>	<b>25</b>
N05AX08	Risperidona	21
N05AH03	Olanzapina	19
<b>N05AA02</b>	<b>Metoprometazina=metotrimепrazina=levomepromazina</b>	<b>9</b>
<b>N05AA01</b>	<b>Clorpromazina</b>	<b>2</b>
<b>Antihistamínicos</b>		
<b>N05BB01</b>	<b>Hidroxizina</b>	<b>8</b>
<b>R06AB02</b>	<b>Dexclorfeniramina</b>	<b>7</b>
R06AE07	Cetirizina	3
R06AX13	Loratadina	2
<b>R06AA04</b>	<b>Clemastina</b>	<b>1</b>
R06AX26	Fexofenadina	1
<b>Benzodiazepinas</b>		
N03AE01	Clonazepam	131
N05BA01	Diazepam	77
N05CD05	Triazolam	1
<b>Fármacos urológicos</b>		
<b>G04BD07</b>	<b>Tolterodina</b>	<b>43</b>
<b>G04BD04</b>	<b>Oxibutinina</b>	<b>11</b>
<b>Relajantes musculares</b>		
M03BX08	Ciclobenzaprina	2
M03BX01	Baclofeno	2
<b>Miscelánea</b>		
A03FA03	Domperidona	148
<b>R03BB01</b>	<b>Ipratropio</b>	<b>117</b>
A02BA02	Ranitidina	37
N03AF01	Carbamazepina	16
R05DA04	Codeína	9
<b>A04AD01</b>	<b>Escopolamina</b>	<b>4</b>
R03DA04	Teofilina	4
A07DA03	Loperamida	3
N03AF02	Oxcarbapina	2
<b>A03BA01</b>	<b>Atropina</b>	<b>1</b>

\*En combinación con levodopa e inhibidor de la Dopa-descarboxilasa

\*\*Más de un fármaco se podía prescribir para un mismo ingreso

Durante el periodo de estudio se prescribieron algunos fármacos que poseen indudables efectos anticolinérgicos a pesar de no figurar en ninguna de listas publicadas hasta la fecha. En concreto, 15 pacientes recibieron biperideno (N04AA02), 29 solifenacina, (G04BD08), 18 fesoterodina (G04BD11) y 3 trospio (G04BD09).

### 3.2 CARGA ANTICOLINÉRGICA EN PACIENTES CON INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA

Un total de 232 (9,2%) pacientes tomaban inhibidores de la colinesterasa el día del ingreso: 199 rivastigmina, 28 donepezilo y 10 galantamina.

Como puede verse en la tabla 4, la carga anticolinérgica fue significativamente mayor en los pacientes tratados con inhibidores de la colinesterasa, independientemente de la escala utilizada: ADS ACB y ARS.

Tabla 4. Carga anticolinérgica en pacientes con y sin inhibidores de la colinesterasa.

Escala	CON inhibidores de la colinesterasa Media $\pm$ DS (mediana; rango)	SIN inhibidores de la colinesterasa Media $\pm$ DS (mediana; rango)	Diferencia de medias (IC 95%*)
Anticholinergic Drug Scale (ADS)	1,72 $\pm$ 1,65 (1; 0-9)	1,16 $\pm$ 1,38 (1; 0-9)	0,56 (0,35-0,77)
Anticholinergic Cognitive Burden Score (ACB)	1,99 $\pm$ 1,92 (1; 0-11)	1,05 $\pm$ 1,46 (1; 0-11)	0,94 (0,71-1,16)
Anticholinergic Risk Score (ARS)	1,34 $\pm$ 1,31 (1; 0-9)	0,70 $\pm$ 1,03 (0; 0-9)	0,64 (0,48-0,79)

\*p<0,001

### 3.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

El modelo de regresión logística mostró (tabla 5) que tanto los inhibidores de la colinesterasa como el número de medicamentos se asociaron independientemente con el uso de medicamentos anticolinérgicos. Esta asociación se mantuvo con todas las escalas utilizadas.

Tabla 5. Resultados de la regresión logística<sup>a</sup>

	<b>Duran</b>	<b>ADS</b>	<b>ACB</b>	<b>ARS</b>
	<b>OR (IC 95%)</b>			
Edad	1,0006 (0,995-1,016)	1,018 <sup>b</sup> (1,007-1,029)	1,03 <sup>c</sup> (1,02-1,04)	1,001 (0,99-1,011)
Sexo	1,02 (0,86-1,21)	0,88 <sup>b</sup> (0,73-1,06)	1,04 (0,90-1,28)	1,19 <sup>b</sup> (1,008-1,42)
Inhibidores de la colinesterasa	1,84 <sup>c</sup> (1,31-2,58)	2,25 <sup>c</sup> (1,52-3,33)	2,23 <sup>c</sup> (1,55-3,19)	2,29 <sup>c</sup> (1,64-3,19)
Número de medicamentos	1,16 <sup>c</sup> (1,13-1,18)	1,23 <sup>c</sup> (1,20-1,27)	1,20 <sup>c</sup> (1,17-1,23)	1,16 <sup>c</sup> (1,14-1,19)
Índice de comorbilidad de Charlson	0,92 <sup>b</sup> (0,86-0,98)	1,001 (0,94-1,07)	1,06 (0,99-1,12)	0,87 <sup>c</sup> (0,81-0,93)

OR: Odds ratio

<sup>a</sup>Se realizaron regresiones independientes para cada una de las escalas

<sup>b</sup>p<0,05

<sup>c</sup>p<0,001

## 4 DISCUSIÓN

Se prescribió al menos un fármaco con propiedades anticolinérgicas (de acuerdo con la lista de Duran *et al*) en más de la mitad de los ingresos, una proporción que es similar a la encontrada en un estudio reciente en pacientes con enfermedad de Alzheimer [Montastruc 2015]<sup>198</sup>. Los medicamentos utilizados para el tratamiento de síntomas no motores como antidepresivos, antipsicóticos, fármacos urológicos, analgésicos y antihistamínicos, entre otros, han contribuido de manera significativa a la carga anticolinérgica global. En este sentido, los síntomas no motores de la enfermedad como la depresión, la apatía, la demencia y la psicosis son considerados por algunos pacientes y cuidadores como aún más incapacitantes que los propios síntomas motores de la enfermedad [Zahodne 2008]<sup>199</sup>. Los pacientes con EP sufren con frecuencia de cierto grado de disfunción autonómica, presentando una variedad de síntomas adversos tales como: estreñimiento, sequedad de boca, retención urinaria y disfunción eréctil, todos los cuales pueden ser agravados por fármacos anticolinérgicos.

Aproximadamente el 35% de los pacientes con EP sufren depresión [Aarsland 2012]<sup>200</sup>. Los antidepresivos tricíclicos pueden resultar problemáticos en la EP, ya que son propensos a producir toxicidad anticolinérgica y por lo tanto deben evitarse cuando sea posible. La amitriptilina fue el tricíclico más utilizado en nuestra cohorte. Trazodona, citalopram y mirtazapina, fueron los antidepresivos prescritos con más frecuencia entre los clasificados como anticolinérgicos de "bajo riesgo" por la lista de Duran *et al*. En nuestro medio tanto trazodona como mirtazapina se prescriben con

---

<sup>198</sup> Montastruc F, Rouanet S, Gardette V, et al. Atropinic burden of prescriptions forms in patients with Alzheimer disease: a cross-sectional study in a French Pharmacovigilance Database. *Eur J Clin Pharmacol* 2015. 71:891-95.

<sup>199</sup> Zahodne LB, Fernández HH. Pathophysiology and treatment of psychosis in Parkinson's disease: a review. *Drugs Aging* 2008; 25: 665-82.

<sup>200</sup> Aarsland D, Páhlhagen S, Ballard C, et al. Depression in Parkinson disease-epidemiology, mechanisms and management *Nature Reviews Neurology* 2012; 8, 35-47.

frecuencia debido a sus propiedades hipnóticas. En este sentido, no hay que perder de vista las frecuentes alteraciones del sueño que se producen en la EP [Wood 2010].

En línea con estudios anteriores realizados en nuestro medio, el haloperidol fue el fármaco antipsicótico más prescrito [Domingo-Echaburu 2012]<sup>201</sup>. Además de su efecto anticolinérgico, este fármaco está formalmente contraindicado en la EP debido a su efecto deletéreo sobre la función motora. Sólo la clozapina y la quetiapina se consideran apropiadas para el tratamiento de los síntomas psicóticos en la EP a una dosis mucho más baja que lo que normalmente se prescribe para la esquizofrenia [American Geriatrics Society 2012, O'Mahony D 2015]<sup>202,203</sup>. Para una información más amplia sobre el uso antipsicóticos se puede consultar el capítulo I.

Por otra parte, se prescribieron antihistamínicos de primera generación con fuertes propiedades anticolinérgicas como hidroxizina o dexclorfeniramina en algunos pacientes. El uso de antihistamínicos de segunda generación, cuando sea posible, parece una alternativa razonable [American Geriatrics Society 2012]<sup>202</sup>.

Asimismo, y a pesar de la modesta eficacia que presentan, se utilizaron fármacos para el tratamiento de la incontinencia urinaria como tolterodina y oxibutinina en 43 y 13 ingresos respectivamente.

La carga anticolinérgica fue mayor en los pacientes tratados con inhibidores de la colinesterasa lo que concuerda con lo descrito en un estudio previo de Johnell et al. [Johnell 2008]<sup>204</sup>. El uso de fármacos anticolinérgicos en pacientes tratados con inhibidores de la colinesterasa se considera potencialmente inadecuado, ya que

---

<sup>201</sup> Domingo-Echaburu S, Lertxundi U, Gonzalo-Olazabal E, et al. Inappropriate Antidopaminergic Drug Use in Parkinson's Disease Inpatients. *Cur Drug Ther* 2012; 7: 164-169.

<sup>202</sup> American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616-31.

<sup>203</sup> O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44:213-8.

<sup>204</sup> Johnell K, Fastbom J. Concurrent use of anticholinergic drugs and cholinesterase inhibitors: register-based study of over 700,000 elderly patients. *Drugs Aging*. 2008;25:871-7.

producen la acción farmacológica opuesta, surgiendo la posibilidad de un antagonismo farmacodinámico. Curiosamente, el uso de inhibidores de la colinesterasa se asoció de forma independiente con la prescripción de medicamentos anticolinérgicos. Nuestra hipótesis es que una alta carga anticolinérgica puede predisponer a que los pacientes con EP sufran una prescripción de inhibidores de la colinesterasa debido a que los efectos adversos sobre el sistema nervioso central pueden confundirse con el propio deterioro cognitivo. Alternativamente, también el uso de inhibidores de la colinesterasa podría producir cierto grado de incontinencia urinaria, lo que posteriormente facilitaría la prescripción de anticolinérgicos [Gill 2005]<sup>205</sup>. En cualquier caso el diseño del estudio no nos permite dilucidar el motivo por el cual la prescripción de anticolinérgicos es tan frecuente en pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de la colinesterasa.

Como parece lógico, el número total de medicamentos se asoció con el uso de anticolinérgicos independientemente de la escala utilizada. La edad se asoció con la prescripción de anticolinérgicos de acuerdo a todas las escalas salvo la escala ARS. Es probable que este se deba a que esta escala, originaria de EEUU es la que incluye un menor número de medicamentos [Rudolph 2008]<sup>206</sup>. Sorprendentemente, se encontró una asociación inversa para la comorbilidad con la lista ARS y la lista de Durán *et al.* (menor uso de anticolinérgicos a mayor comorbilidad). Sin embargo, este no fue el caso con las listas ADS o ACB. Hay que resaltar que el índice de comorbilidad medio en nuestra cohorte fue de alrededor de 1. En este sentido, no se puede descartar cierto grado de sub-registro de diagnósticos comórbidos en las altas hospitalarias [Lloyd 1985]<sup>207</sup>.

---

<sup>205</sup> Gill SS, Mamdani M, Naglie G et al. A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. Arch Intern Med.2005;165:808–813

<sup>206</sup>Rudolph J, Salow MJ, Angelini MC, et al. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. Arch Intern Med 2008; 165 :508-13.

<sup>207</sup> Lloyd SS, Rissing JP. Physician and Coding Errors in Patient Records. JAMA. 1985;254:1330–6.

Actualmente existen muchas listas de medicamentos para medir la carga anticolinérgica total, pero difieren sustancialmente tanto en los fármacos que se incluyen como en la actividad anticolinérgica asignado a cada compuesto [Lertxundi 2013]<sup>208</sup>. Por otra parte, algunos fármacos que poseen indudables propiedades anticolinérgicas como biperideno, solifenacina, trospio y fesoterodina no fueron incluidos en este estudio (a pesar de que fueron prescritos para algunos pacientes), ya que no figuran en ninguna de las listas publicadas, ni siquiera en la lista a nuestro juicio más completa publicada hasta la fecha, la lista de Duran *et al*, que proporciona una revisión sistemática de la literatura [Duran 2013, Lertxundi 2013]<sup>209,210</sup>. Por lo tanto, el desarrollo de una herramienta que permita medir la carga anticolinérgica de forma consistente, que esté periódicamente actualizada debe ser una prioridad para la comunidad científica. Dicha escala universal ayudaría a evitar confusiones en el futuro [Lertxundi 2015]<sup>211</sup>.

Es posible que los estrictos criterios de inclusión podrían habernos hecho perder algunos pacientes con EP ingresados durante el período de estudio. Asimismo, sólo medimos la carga anticolinérgica al ingreso, por lo que será interesante averiguar en futuros estudios si esta cambia a lo largo de la estancia hospitalaria.

---

<sup>208</sup> Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, et al. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. 2013. *Psychogeriatrics* 13:17–24.

<sup>209</sup> Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1485-96.

<sup>210</sup> Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Ruiz-Osante B, Hernandez Palacios R, et al. Comments on Duran et al.'s systematic review of anticholinergic risk scales (EJCP 2DOI 10.1007/s00228-013-1499-3). *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:1729.

<sup>211</sup> Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, et al. Confusion on anticholinergic burden measurement. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1054.



## 5 CONCLUSIONES

En conclusión, la carga anticolinérgica en pacientes ingresados con EP fue relativamente elevada, utilizándose fármacos con actividad anticolinérgica en aproximadamente la mitad de los ingresos. Esta carga se produjo como consecuencia de la prescripción de fármacos utilizados para tratar síntomas no motores y otras comorbilidades, en lugar de los síntomas motores de la enfermedad. El número total de medicamentos y el uso de inhibidores de la colinesterasa se asociaron de forma independiente con el uso de medicamentos anticolinérgicos de cualquiera de las 4 escalas anticolinérgicas consideradas.

Actualmente existen numerosas listas de medicamentos para determinar la carga anticolinérgica, pero difieren sustancialmente tanto en los fármacos que se incluyen como en la actividad anticolinérgica asignada a cada compuesto. Dichas discrepancias se traducen en diferentes estimaciones de carga anticolinérgica. Por lo tanto, el desarrollo de una herramienta que permita medir la carga anticolinérgica de forma consistente y que sea periódicamente actualizada debería ser una prioridad de la comunidad científica.





# DISCUSIÓN



Una de las principales dificultades del tratamiento farmacológico de los pacientes con EP es la adecuada selección del tratamiento antiparkinsoniano específico y la prescripción de medicamentos para el manejo de las comorbilidades. En este sentido, los errores en la administración del tratamiento antiparkinsoniano y el uso inapropiado de fármacos con acción antidopaminérgica en el sistema nervioso central conllevan un riesgo de deterioro motor y posibles complicaciones asociadas. En la actualidad hay publicadas varias revisiones que recogen los problemas que sufren los pacientes con EP durante su ingreso hospitalario y las posibles consecuencias clínicas [Cosentino 2005, Gerlach 2011]<sup>212,213</sup>.

El presente estudio sobre errores de medicación (tanto uso inapropiado de antidopaminérgicos de actividad central como de errores en la administración de levodopa) en pacientes ingresados con EP es el más completo de los publicados hasta la actualidad. El número de ingresos recogidos (2.546) entra dentro de lo esperado teniendo en cuenta la población actual en Euskadi [EUSTAT]<sup>214</sup>, la prevalencia de la EP en los países de nuestro entorno [De Lau 2006]<sup>215</sup>, y los datos publicados sobre el porcentaje de pacientes con dicha enfermedad que requieren ingreso [Gerlach 2011, Hassan 2013]<sup>216,217</sup>. Según la información anterior y teniendo en cuenta que el País Vasco cuenta actualmente con una población de 2.178.949 habitantes, la estimación inicial fue de 3.000 episodios de ingreso en hospitales de agudos en el periodo fijado.

El porcentaje de pacientes que sufrió algún error de medicación en nuestro medio es alarmante: aproximadamente la mitad de los pacientes recibió algún

---

<sup>212</sup> Gerlach OH, Winogrodzka A, Weber WE. Clinical problems in the hospitalized Parkinson's disease patient: systematic review. *Mov Disord* 2011; 26: 197-208.

<sup>213</sup> Cosentino M, Martignoni E, Michielotto D, et al. Medical healthcare use in Parkinson's disease: survey in a cohort of ambulatory patients in Italy. *BMC Health Serv Res* 2005; 5:26.

<sup>214</sup> Población del País Vasco. Disponible en: <http://www.eustat.es>. Accedido: 30/5/2014.

<sup>215</sup> De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5:525-35

<sup>216</sup> Gerlach OH, Winogrodzka A, Weber WE. Clinical problems in the hospitalized Parkinson's disease patient: systematic review. *Mov Disord* 2011; 26: 197-208.

<sup>217</sup> Hassan A, Wu SS, Schmidt P, et al; NPF-QII Investigators. High rates and the risk factors for emergency room visits and hospitalization in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:949-54.

antidopaminérgico inapropiado o tuvo problemas con la administración de levodopa. Nuestro estudio, probablemente debido al importante número de pacientes recogido, ha sido el primero en demostrar que los errores farmacoterapéuticos durante el ingreso se asocian a una mayor mortalidad intrahospitalaria. Los factores que justificaron de forma independiente la mayor mortalidad intrahospitalaria fueron: la omisión completa del tratamiento antiparkinsoniano, la omisión de tomas por causas no justificadas y la administración de antipsicóticos y/o antieméticos/procinéticos inapropiados. Asimismo también se observó la influencia de la edad, comorbilidad y prescripción de opiáceos al ingreso. La mortalidad de los pacientes en nuestro medio (7,6% de los ingresos, 11,8% de los pacientes) es ostensiblemente mayor que la publicada en otros estudios. Por ejemplo, en un estudio llevado a cabo en Australia en el que se incluyeron 5637 pacientes (edad media de 75 años), la mortalidad intrahospitalaria fue del 3,7% [Lubomski 2015]<sup>218</sup>. En otro estudio de casos y controles llevado a cabo en Vimercate (Italia), falleció un 6% de los 295 pacientes incluidos en el estudio [Braga 2013]<sup>219</sup>. Es decir, la mortalidad intrahospitalaria en nuestra población fue aproximadamente del doble de la reportada por el estudio italiano y prácticamente el cuádruple de la del estudio australiano.

Por otra parte, un reciente estudio llevado a cabo en Florida con 212 pacientes [Martínez-Ramírez 2015]<sup>220</sup>, demostró que la omisión de tomas de levodopa y la administración de antidopaminérgicos alargaron la estancia hospitalaria en aproximadamente 4 días. Nuestros resultados van en la misma línea que el citado estudio. En este sentido, tanto la administración de antieméticos/procinéticos

---

<sup>218</sup> Lubomski M, Rushworth RL, Tisch S. Hospitalisation and comorbidities in Parkinson's disease: a large Australian retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:324-30

<sup>219</sup> Braga M, Pederzoli M, Antonini A, et al. Reasons for hospitalization in Parkinson's disease: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:488-92.

<sup>220</sup> Martínez-Ramírez D, Giugni JC, Little CS, Chapman JP, Ahmed B, Monari E, Wagle Shukla A, Hess CW, Okun MS. Missing dosages and neuroleptic usage may prolong length of stay in hospitalized Parkinson's disease patients. *PLoS One*. 2015;10:e0124356.

inapropiados como la de antipsicóticos inapropiados supuso un aumento de 4 días el tiempo de estancia. Aunque la administración de antieméticos/procinéticos o antipsicóticos apropiados también incrementó la estancia en 1 día, este aumento fue mucho más modesto que cuando se usaron medicamentos inapropiados. Asimismo, la omisión de tomas de forma no justificada supuso un aumento del valor del tiempo de estancia hospitalaria en 4 días.

Asimismo, nuestros resultados están en línea con un estudio prospectivo llevado a cabo en Holanda, en el que ya se demostró que el factor determinante implicado en el empeoramiento de los pacientes durante el ingreso fue el de los errores de medicación [Gerlach 2013]<sup>221</sup>. En este estudio no se pudo estudiar la influencia de la administración de antidopaminérgicos inapropiados, ya que solamente se administró haloperidol a un único paciente de los 50 incluidos. En nuestra cohorte, el porcentaje de ingresos en los que se prescribió algún antidopaminérgico con actividad central fue del 34 %. El fármaco antipsicótico más frecuentemente implicado, con amplia diferencia, ha sido haloperidol, administrándose en uno de cada diez ingresos, aproximadamente. En muchas ocasiones, el motivo de la prescripción fue “si agitación”. Este término es inespecífico y pobre ya que puede corresponder a ansiedad, a psicosis, o incluso a un delirium hiperactivo [Flaherty 2011]<sup>222</sup>. El tratamiento del delirium debería tener una doble vertiente, etiológica en primer lugar, lo que supone el abordaje del factor desencadenante, frecuentemente con base puramente orgánica. Por otra parte, existe el tratamiento sintomático. Los antipsicóticos de primera generación, fundamentalmente haloperidol, constituyen habitualmente el tratamiento clásico para el delirium agitado. Los resultados obtenidos sugieren un uso indiscriminado de haloperidol para el paciente

---

<sup>221</sup> Gerlach OH, Broen MP, Weber WE. Motor outcomes during hospitalization in Parkinson's disease patients: A prospective study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:737-41.

<sup>222</sup> Flaherty JH, Gonzales JP, Dong B. Antipsychotics in the treatment of delirium in older hospitalized adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:S269-76.



agitado, independientemente de la etiología implicada en la agitación. Por desgracia, y como ya se ha discutido ampliamente, estos fármacos empeoran los síntomas motores de la EP.

En cuanto a los antieméticos/procinéticos inapropiados, metoclopramida fue el que se administró más frecuentemente, afectando aproximadamente a un 6,5% de los ingresos. Este fármaco debería evitarse en la EP siempre que sea posible, por el riesgo de empeoramiento de los síntomas motores.

Por otra parte, la prevalencia del número de errores en la administración del tratamiento antiparkinsoniano en nuestro estudio (aproximadamente una de cada 100 dosis no se administró por motivos definidos como inadecuados y se omitió por completo el tratamiento antiparkinsoniano en 45 ingresos) puede considerarse infraestimada. Según estudios publicados [Chou 2011, Skelly 2014]<sup>223,224</sup>, una desviación (retraso o adelanto) de más de 30 minutos respecto a lo prescrito, se considera una desviación. No obstante, debido a las limitaciones del programa *e-Osabide* (solo se permite firmar por “horas enteras”) no pudimos medir estos errores con tanto detalle. Además, nuestra experiencia profesional y conocimiento de la herramienta informática nos lleva a pensar que la firma de NO administración es la forma más fiable de detectar errores en la administración, ya que exige una acción más compleja por parte de enfermería que la simple firma de una toma. Asimismo, el hecho de que únicamente se dispuso de la prescripción crónica de un porcentaje limitado de pacientes no permitió detectar todas las omisiones de tratamiento acaecidos realmente. En la mayoría de los ingresos (88%) en los que se firmó electrónicamente la no

---

<sup>223</sup> Chou KL, Zamudio J, Schmidt P, et al. Hospitalization in Parkinson disease: a survey of National Parkinson Foundation Centers. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:440-5.

<sup>224</sup> Skelly R, Brown L, Fakis A, et al. Does a specialist unit improve outcomes for hospitalized patients with Parkinson's disease? *Parkinsonism and Related Disorders* 2014;20:1242-47.

administración de alguna dosis por intolerancia oral o “*nil per os*”, no se utilizó alternativa terapéutica alguna.

Con objeto de evitar retrasos u omisiones en la toma de la medicación, los expertos abogan por disponer de todos los medicamentos antiparkinsonianos no solo en los Servicios de Farmacia de los hospitales, sino también en cada unidad de hospitalización [Aminoff 2011, Gallagher 2008, Geti It On Time, Aware In Care]<sup>225,226,227,228</sup>. Sin embargo, en los Servicios de Farmacia de los hospitales, con frecuencia se dispone únicamente de los medicamentos aprobados y seleccionados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica, con los cuales se trata de garantizar la cobertura de las necesidades de los pacientes ingresados. Existe una gran variedad de medicamentos antiparkinsonianos en el mercado, con un total de 67 presentaciones diferentes comercializadas actualmente (aproximadamente 300 considerando los medicamentos genéricos) [Nomenclator Digitalis]<sup>229</sup>. Además dos agonistas dopaminérgicos (cabergolina y pergolida) están dentro de la lista de medicamentos no sustituibles. Por todo ello, estimamos que al menos serían necesarias unas 25 presentaciones diferentes para garantizar una adecuada cobertura de cualquier paciente con EP que pudiera ingresar. Es una cifra relativamente elevada, especialmente para hospitales de pequeño tamaño. Aún mas complicado sería disponer de stock suficiente de todos ellos en cada una de las plantas en las que pudiera ingresar un paciente con EP.

La falta de disponibilidad de medicamentos antiparkinsonianos ha resultado ser un problema generalizado en nuestro entorno, afectando al 100% de los hospitales.

---

<sup>225</sup> Aminoff MJ, Christine CW, Friedman JH, et al. National Parkinson Foundation Working Group on Hospitalization in Parkinson's disease. Management of the hospitalized patient with Parkinson's disease: current state of the field and need for guidelines. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 139-45.

<sup>226</sup> Gallagher RG, Thompson MK, Forsyth DR. Getting it right on time? An audit of the administration of Parkinson's disease medications in hospital. *Mov Disord*. 2008; 23(suppl 1):S338. Abstract.

<sup>227</sup> Parkinson's UK. "Get It on Time" campaign. Disponible en: [www.parkinsons.org.uk](http://www.parkinsons.org.uk) [Accedido 26/04/2013].

<sup>228</sup> Aware in Care Campaign. National Parkinson Foundation. Disponible en: <http://www.awareincare.org>. [Accedido 6/5/2013.]

<sup>229</sup> Nomenclator Digitalis. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/nomenclatorDI.htm>. [Accedido 6/05/2013].

Resulta sorprendente que un centro “excelente” en el tratamiento de la EP, en una unidad especialmente diseñada para el tratamiento de estos pacientes que contaba con un “stock aumentado” de medicamentos, posiblemente en el país con más conciencia del problema (Reino Unido), un 2,5% de las dosis prescritas no pudo ser administrada a tiempo por ausencia del medicamento [Skelly 2014]<sup>230</sup>. Esto nos hace reflexionar sobre qué alternativas se podrían considerar para intentar soliviantar este problema. Además de una mayor concienciación en los centros sanitarios (particularmente en los servicios de farmacia), sería conveniente el establecimiento de protocolos de intercambio terapéutico para evitar retrasos. En este sentido, se podría sustituir la toma del medicamento por una dosis equivalente de levodopa hasta que se dispusiera del medicamento inicialmente prescrito [Lertxundi 2015]<sup>231</sup>. Teniendo en cuenta las especialidades afectadas, el 43% de las dosis omitidas por este motivo podrían haberse evitado disponiendo de levodopa de liberación inmediata en todas las unidades de enfermería de los distintos servicios hospitalarios donde pudieran ingresar los pacientes con EP.

Uno de los temas tratados por la literatura es el de la competencia y conocimiento de los diferentes profesionales implicados en la atención al paciente con EP, destacando la importancia de la existencia de la figura del especialista en EP en los hospitales. En nuestro medio, coincide que los hospitales con mayor número de camas son aquellos que cuentan además con un Servicio de Neurología. Igualmente, coincide que son los que atendieron a más de 200 ingresos (con excepción del Hospital de Santiago, que a pesar de atender a menos de 200 ingresos sí dispone de un servicio de neurología). Por lo tanto, a pesar de que en nuestro medio no existe la figura del

---

<sup>230</sup> Skelly R, Brown L, Fakis A, et al. Does a specialist unit improve outcomes for hospitalized patients with Parkinson's disease? *Parkinsonism and Related Disorders*. 10.1016/j.parkreldis.2014.09.015.

<sup>231</sup> Lertxundi U, Isla A, Solinís MA, et al. A proposal to prevent omissions and delays of antiparkinsonian drug administration in hospitals. *The Neurohospitalist*. 2015;5:53-54.

“especialista en EP”, utilizamos tanto el número de ingresos atendidos ( $>$  ó  $<$  200 ingresos) como la disponibilidad de un Servicio de Neurología como medida indirecta de “experiencia en el manejo” de la EP. Sin embargo, tanto la mortalidad como la estancia media fueron similares en los hospitales con o sin Servicio de Neurología. Por otra parte, el hecho de que en cuatro hospitales (todos ellos de pequeño tamaño y sin Servicio de Neurología) no se utilizara ninguna alternativa terapéutica para evitar la omisión de tomas cuando la vía oral no se encontraba disponible (ayuno, intolerancia oral) hace pensar que la implementación de protocolos de manejo peri-operatorio de la EP, como el protocolo de Brennan publicado en el año 2010, es insuficiente [Brennan 2010]<sup>232</sup>.

Por otra parte, sólo se dispuso de información sobre prescripción crónica ambulatoria en un 40% de los pacientes, probablemente debido a que la implantación del programa de receta electrónica aún no era completa durante el periodo de estudio. Es muy posible que se hayan seleccionado pacientes de territorios o municipios en los que la implantación de la receta electrónica se realizara con mayor antelación. En cualquier caso, quetiapina y domperidona son, con diferencia, los fármacos más prescritos en el ámbito ambulatorio en lo que a antipsicóticos y antieméticos/procinéticos se refiere. Es interesante comprobar que cuando el paciente ingresa en el hospital de agudos, estos fármacos (en principio apropiados) son remplazados en gran parte por haloperidol y metoclopramida, ambos contraindicados en la EP. Este hecho hace pensar que se necesita mejorar la formación de los diferentes profesionales sanitarios en el manejo y conocimiento de la enfermedad.

A pesar del frecuente uso de antidopaminérgicos inapropiados descrito en el capítulo I, el número de reacciones adversas tanto a antipsicóticos como a

---

232 Brennan KA, Genever RW. Managing Parkinson's disease during surgery. *BMJ* 2010;341:c5718.

antieméticos/procinéticos en pacientes con EP notificadas al sistema español de farmacovigilancia (detalladas en el capítulo II) desde sus inicios es sorprendentemente bajo, con un total de 47 reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas durante 30 años en toda España. Teniendo en cuenta la frecuencia de uso de antidopaminérgicos inapropiados en los hospitales de nuestro entorno y suponiendo que el problema será de una magnitud similar en el resto de España, se puede inferir que: o bien no existe conciencia del problema entre los diferentes profesionales que atienden al paciente de forma que el efecto deletéreo de la administración de haloperidol y metoclopramida pasa inadvertido; o bien existe una importante infranotificación; o ambas a la vez. En este sentido, es curioso que la última notificación con clozapina ocurriera hace ya 12 años, en 2002. Este hecho ilustra la dificultad que perciben los profesionales para su utilización, confirmado en la poca prevalencia de uso en nuestra población, en la que únicamente 4 pacientes disponían una prescripción de clozapina, frente a 39 pacientes tratados con quetiapina. Quetiapina es el fármaco antipsicótico más utilizado por los pacientes con EP, por lo que el hecho de que sea el fármaco para el cual más notificaciones se hayan obtenido no es una sorpresa.

Algunas de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) comunicadas en la base de datos española de Farmacovigilancia (FEDRA) nunca se han publicado, como son: Síndrome neuroléptico maligno (SNM) asociado a quetiapina y olanzapina, epistaxis con quetiapina/risperidona y olanzapina; trastorno testicular con edema genital asociado a quetiapina; síndrome inadecuado de secreción de hormona antidiurética (ADH) por risperidona; y finalmente, colestasis por pimozida. Aunque son raras, todas ellas son RAM conocidas [Muench 2010]<sup>233</sup>.

---

<sup>233</sup> Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. *Am Fam Physician* 2010 ;81: 617-22.

Los únicos casos de SNM por antipsicóticos en pacientes con EP publicados hasta el momento han involucrado a haloperidol [Ryken 1989]<sup>234</sup> y ziprasidona [Gray 2004]<sup>235</sup>. Por lo tanto, los casos asociados a quetiapina y olanzapina serían inéditos. No obstante, en un caso que implicaba a olanzapina y en otro que implicaba a quetiapina, la levodopa/carbidopa también se consideró sospechosa. En estos casos, distinguir un SNM “genuino” del síndrome hiperpirexia-akinesia que se produce al suspender bruscamente la levodopa puede resultar indistinguible [Friedman 2013]<sup>236</sup>.

Encontramos un caso adicional de SNM asociado a haloperidol en FEDRA. No obstante parece que el efecto deletéreo que este fármaco puede provocar pasa desapercibido por los clínicos, o al menos la comunicación de RAM al sistema de farmacovigilancia ha sido anecdótico.

Hasta el momento, la epistaxis no había sido comunicada como RAM a antipsicóticos en pacientes con EP. Aunque es una RAM infrecuente, no es un efecto desconocido. Algunos autores han propuesto como mecanismo el antagonismo de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, lo que incrementaría el flujo sanguíneo además de reducir la agregación plaquetaria [Harrison-Woolrych 2004]<sup>237</sup>.

No hay que perder de vista que la edad media de los pacientes ingresados con EP en nuestro estudio ronda los 80 años de media y que por lo tanto, se trata de población anciana. En este sentido, el uso de fármacos antidopaminérgicos de acción central en la EP es considerada como inapropiada por las dos baterías de criterios explícitos de prescripción inapropiada, como son la segunda versión de los criterios STOPP y la última versión de los criterios de Beers [O'Mahony 2014 American Expert Panel 2012,

---

<sup>234</sup> Ryken TC, Merrell AN. Haloperidol-induced neuroleptic malignant syndrome in a 67-year-old woman with parkinsonism. *West J Med* 1989; 151: 326-8.

<sup>235</sup> Gray NS. Ziprasidone-related neuroleptic malignant syndrome in a patient with Parkinson's disease: a diagnostic challenge. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: 205-7.

<sup>236</sup> Friedman JH. Parkinson disease psychosis: Update. *Behav Neurol*. 2013 1; 27: 469-77.

<sup>237</sup> Harrison-Woolrych M, Clark DW. Nose bleeds associated with use of risperidone. *BMJ* 2004;328:1416.

Hernández 2015]<sup>238,239 240</sup>. Otro de los aspectos que destacan estos criterios es el de la toxicidad anticolinérgica, un problema frecuente en las personas mayores. En este sentido, la prescripción de fármacos con propiedades anticolinérgicas en la EP podría contribuir a agravar algunos problemas frecuentes de la enfermedad, como la demencia, la retención urinaria, las caídas, o el estreñimiento, entre otros. Además, dicha toxicidad suele ser consecuencia de la carga acumulada de múltiples medicamentos y metabolitos, y no debido a un solo compuesto. Actualmente existen numerosas listas de medicamentos que permiten estimar la carga anticolinérgica global de un paciente determinado. En el capítulo III analizamos por primera vez en la literatura la carga anticolinérgica a la que se ven sometidos los pacientes con EP ingresados.

El uso de anticolinérgicos fue relativamente elevado, prescribiéndose al menos un fármaco con propiedades anticolinérgicas (de acuerdo con la lista de Duran *et al*<sup>241</sup>) en más de la mitad de los ingresos. Los medicamentos utilizados para el tratamiento de síntomas no motores como antidepresivos, antipsicóticos, fármacos urológicos, analgésicos y antihistamínicos, entre otros, contribuyeron de manera significativa a la carga anticolinérgica global. No debería ser sorprendente teniendo en cuenta que los síntomas no motores de la enfermedad como la depresión, la apatía, la demencia y la psicosis son considerados por algunos pacientes y cuidadores como aún más incapacitantes que los propios síntomas motores de la enfermedad [Zahodne 2008]<sup>242</sup>. Asimismo, los pacientes con EP sufren con frecuencia cierto grado de disfunción autonómica, presentando una variedad de síntomas adversos tales como estreñimiento,

---

<sup>238</sup> American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616-31.

<sup>239</sup> O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44:213-8.

<sup>240</sup> Hernández R, Gómez de Segura A, Medrano J, et al. Potentially inappropriate medication in elderly. In: Lertxundi U, Hernández R, Medrano J., eds. *Psychopharmacological issues in geriatrics*.: Bentham Science, 2015, pp 65-96.

<sup>241</sup> Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1485-96.

<sup>242</sup> Zahodne LB, Fernández HH. Pathophysiology and treatment of psychosis in Parkinson's disease: a review. *Drugs Aging*. 2008; 25: 665-82.

sequedad de boca, retención urinaria y disfunción eréctil, los cuales pueden ser agravados por fármacos anticolinérgicos.

Aproximadamente el 35% de los pacientes con EP sufre depresión [Aarsland 2012]<sup>243</sup>. Los antidepresivos tricíclicos pueden resultar problemáticos en estos pacientes, ya que son propensos a producir toxicidad anticolinérgica y por lo tanto, deben evitarse cuando sea posible. Amitriptilina fue el antidepresivo tricíclico más utilizado en nuestra cohorte. Trazodona, citalopram y mirtazapina, fueron los antidepresivos prescritos con más frecuencia entre los clasificados como anticolinérgicos de "bajo riesgo" por la lista de Duran *et al.*<sup>244</sup> En nuestro medio, tanto trazodona como mirtazapina se prescriben con frecuencia debido a sus propiedades hipnóticas. En este sentido, no hay que perder de vista las frecuentes alteraciones del sueño que se producen en los pacientes con EP [Wood 2010]<sup>245</sup>.

Como ya se ha señalado en el capítulo I, haloperidol fue el fármaco antipsicótico más utilizado [Domingo-Echaburu 2012]<sup>246</sup>. Además de su efecto anticolinérgico, este fármaco está formalmente contraindicado en la EP debido a su efecto deletéreo sobre la función motora.

Por otra parte, se prescribieron antihistamínicos de primera generación con fuertes propiedades anticolinérgicas como hidroxizina o dexclorfeniramina en algunos pacientes. El uso de antihistamínicos de segunda generación, cuando sea posible, podría ser una alternativa [American Geriatrics Society 2012]<sup>247</sup>.

---

<sup>243</sup> Aarsland D, Páhlhagen S, Ballard C, et al. Depression in Parkinson disease-epidemiology, mechanisms and management *Nature Reviews Neurology*. 2012; 8, 35-47.

<sup>244</sup> Durán CE, Azermi M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1485-96.

<sup>245</sup> Wood LD, Neumiller JJ, Setter SM, et al. Clinical review of treatment options for select nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8:294-315.

<sup>246</sup> Domingo-Echaburu S, Lertxundi U, Gonzalo-Olazabal E, et al. Inappropriate Antidopaminergic Drug Use in Parkinson's Disease Inpatients. *Cur Drug Ther* 2012; 7: 164-169.

<sup>247</sup> American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616-31.



Asimismo, y a pesar de la modesta eficacia que presentan, se utilizaron fármacos para el tratamiento de la incontinencia urinaria como tolterodina y oxibutinina en 43 y 13 ingresos, respectivamente.

Por otro lado, de acuerdo con el estudio previo de Johnell et al [Johnell 2008]<sup>248</sup>, la carga anticolinérgica fue mayor en los pacientes tratados concomitantemente con inhibidores de la colinesterasa. El uso de fármacos anticolinérgicos en pacientes tratados con inhibidores de la colinesterasa se considera potencialmente inadecuado por los criterios explícitos ya mencionados [American Geriatrics Society 2012, STOPP 2015]<sup>249,250</sup> ya que producen la acción farmacológica opuesta, surgiendo la posibilidad de un antagonismo farmacodinámico. Curiosamente, el uso de inhibidores de la colinesterasa se asoció de forma independiente con la prescripción de medicamentos anticolinérgicos. Nuestra hipótesis es que una alta carga anticolinérgica puede predisponer a que los pacientes con EP sufran una prescripción de inhibidores de la colinesterasa debido a que los efectos adversos sobre el sistema nervioso central pueden confundirse con el propio deterioro cognitivo. Alternativamente, también el uso de inhibidores de la colinesterasa podría producir cierto grado de incontinencia urinaria, lo que posteriormente facilitaría la prescripción de anticolinérgicos [Gill 2005]<sup>251</sup>. En cualquier caso, el diseño del estudio no nos permite dilucidar el motivo por el cual la prescripción de anticolinérgicos es tan frecuente en pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de la colinesterasa.

---

<sup>248</sup> Johnell K, Fastbom J. Concurrent use of anticholinergic drugs and cholinesterase inhibitors: register-based study of over 700,000 elderly patients. *Drugs Aging*. 2008;25:871-7.

<sup>249</sup> American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616-31.

<sup>250</sup> O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44:213-8.

<sup>251</sup> Gill SS, Mamdani M, Naglie G et al. A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. *Arch Intern Med*.2005;165:808–813

Como parece lógico, el número total de medicamentos se asoció con el uso de anticolinérgicos, independientemente de la escala utilizada. La edad se asoció con la prescripción de anticolinérgicos de acuerdo a todas las escalas, salvo con la escala Anticholinergic Risk Score (ARS). Sorprendentemente, se encontró una asociación inversa para la comorbilidad con la lista y ARS y la lista de Durán *et al.*<sup>252</sup> Sin embargo, este no fue el caso con las listas ADS o ACB. Además, hay que resaltar que el índice de comorbilidad medio en nuestra cohorte fue relativamente bajo. En este sentido, no se puede descartar cierto grado de sub-registro de diagnósticos comórbidos en las altas hospitalarias [Lloyd 1985]<sup>253</sup>.

Actualmente existen muchas listas de medicamentos para medir la carga anticolinérgica total, pero difieren sustancialmente tanto en los fármacos que se incluyen como en la actividad anticolinérgica asignado a cada compuesto [Lertxundi 2013]<sup>254</sup>. Por otra parte, algunos fármacos que poseen indudables propiedades anticolinérgicas como biperideno, solifenacina, trospio y fesoterodina no se tuvieron en cuenta en este estudio (a pesar de que fueron prescritos para algunos pacientes), ya que no figuran en ninguna de las listas publicadas, ni siquiera en la lista a nuestro juicio más completa publicada hasta el momento, la de Duran *et al*, que proporciona una revisión sistemática de la literatura [Duran 2013, Lertxundi 2013]<sup>255,256</sup>. Por lo tanto, el desarrollo de una herramienta que permita medir la carga anticolinérgica de forma consistente y que esté periódicamente actualizada debería ser una prioridad para la

---

<sup>252</sup> Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1485-96.

<sup>253</sup> Lloyd SS, Rissing JP. Physician and coding errors in patient records. *JAMA*. 1985;254:1330-6.

<sup>254</sup> Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, et al. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. 2013. *Psychogeriatrics* 13:17-24.

<sup>255</sup> Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1485-96.

<sup>256</sup> Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Ruiz-Osante B, et al. Comments on Duran et al.'s systematic review of anticholinergic risk scales (EJCP 2DOI 10.1007/s00228-013-1499-3). *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:1729.

comunidad científica. Dicha escala universal ayudaría a evitar confusiones en el futuro [Lertxundi 2015]<sup>257</sup>.

Por último, el diseño del estudio (análisis retrospectivo de bases de datos) conlleva limitaciones que debieran hacer interpretar estos resultados con la debida cautela. No se obtuvo información sobre los años desde el diagnóstico de la enfermedad, ni el estadio Hoen Yahr (escala habitualmente utilizada para describir el progreso de los síntomas de la EP). Asimismo, no se dispone de un diagnóstico de certeza de EP, ya que este es fundamentalmente clínico y la selección de los casos se ha realizado utilizando códigos diagnósticos y datos del Servicio de Farmacia. No obstante, creemos que la combinación de criterios de inclusión aplicados otorga consistencia al estudio y es similar al de estudios parecidos publicados recientemente. En este sentido, uno de los criterios de inclusión utilizados ha sido el de que los pacientes tuvieran necesariamente un tratamiento dopaminérgico prescrito durante su ingreso. Este criterio hace que aumente la probabilidad de que la población seleccionada sea efectivamente una población con EP [Marras 2012]<sup>258</sup>. No obstante, es posible que hayamos perdido pacientes con EP sin tratamiento farmacológico prescrito, como por ejemplo aquellos con algún dispositivo instalado de estimulación cerebral profunda. De todas formas, la inclusión en el modelo de regresión de múltiples variables como el índice de comorbilidad de Charlson, la edad, el sexo, el uso de opiáceos etc, hace que nuestros resultados tengan más fuerza. Asimismo, debido a que nuestro estudio se basa en el análisis de registros electrónicos de bases de datos, hemos sido estrictos con los criterios de definición de error en la administración. Nuestra experiencia profesional y conocimiento de la herramienta informática nos lleva a pensar que la firma de no

---

<sup>257</sup> Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, et al. Confusion on anticholinergic burden measurement. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1054.

<sup>258</sup> Marras C, Gruneir A, Wang X, F, et al. Antipsychotics and mortality in Parkinsonism. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20:149-58.

administración es la forma más fiable de detectar errores en la administración, ya que exige una acción más compleja por parte de enfermería que la simple firma de una toma. Además, debido a las limitaciones del programa *e-Osabide* (solo se permite firmar por “horas enteras”) no pudimos medir los errores de administración de levodopa con tanto detalle como en otros estudios, en los que se definió el error de administración como una desviación (retraso o adelanto) de más de 30 minutos respecto a lo prescrito [Hou 2012]<sup>259</sup>

En cuanto al capítulo II, a la hora de interpretar los resultados hay que tener en cuenta que la notificación espontánea no permite obtener datos de incidencia, debido a la infranotificación e información incompleta en las notificaciones. Por ello, las RAM aquí descritas son probablemente una pequeña muestra de las realmente ocurridas en España desde 1984.

Por último, en lo que al capítulo III se refiere, sólo medimos la carga anticolinérgica al ingreso, por lo que sería interesante averiguar en futuros estudios si esta cambia a lo largo de la estancia hospitalaria.

---

<sup>259</sup> Hou JG, Wu LJ, Moore S, et al. Assessment of appropriate medication administration for hospitalized patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:377-81.

## **Estrategias para mejorar el manejo farmacoterapéutico en pacientes con EP en el ámbito hospitalario.**

Teniendo en consideración la situación descrita en este estudio, creemos que es necesario tomar una serie de medidas que redunden en una mejor atención a los pacientes con EP en el hospital. En base a los resultados obtenidos en nuestro estudio, proponemos las siguientes medidas:

1. Evitar rupturas de stock de medicamentos antiparkinsonianos en el Servicio de Farmacia Hospitalaria. Asegurar en la medida de lo posible la disponibilidad de al menos las presentaciones más utilizadas por los pacientes que ingresan en cada centro hospitalario.
2. Establecer protocolos de intercambio terapéutico de medicamentos antiparkinsonianos a una dosis equivalente de levodopa de liberación inmediata, especialmente para los tratamientos para los que no se prevea disponer de stock en el hospital. Para este propósito proponemos la tabla de equivalencias publicada por Tomlinson *et al*<sup>260</sup>, (ver pág 67) en la que los diferentes agonistas dopaminérgicos presentan una “dosis equivalente” de levodopa de liberación inmediata. A pesar de que esta tabla no se diseñó para este propósito, consideramos que su aplicación podría ayudar a evitar omisiones y retrasos en la toma de fármacos antiparkinsonianos [Lertxundi 2015]<sup>261</sup>. La figura 1 muestra un ejemplo de la aplicación del algoritmo de intercambio de un tratamiento antiparkinsoniano a una “dosis equivalente” de levodopa de liberación inmediata.

---

<sup>260</sup> Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2649-53

<sup>261</sup> Lertxundi U, Isla A, Solinís MA, et al. A proposal to prevent omissions and delays of antiparkinsonian drug administration in hospitals. *The Neurohospitalist*. 2015;5:53-54.

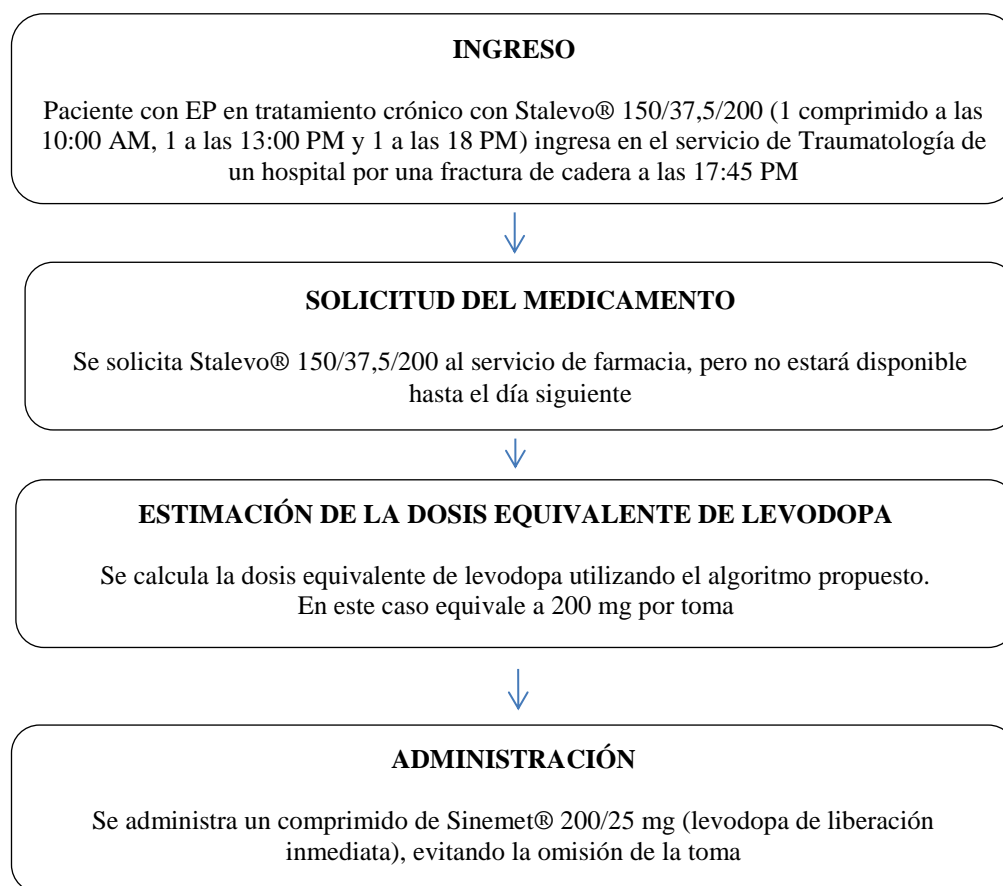


Figura 1. Ejemplo teórico de la aplicación práctica de la aplicación del algoritmo de intercambio.

3. Asegurar la disponibilidad de levodopa de liberación inmediata en todas las unidades de hospitalización.
4. Establecer protocolos en las comisiones de farmacia y terapéutica para los casos en los que no se pueda utilizar la vía oral, proponiendo el uso de apomorfina subcutánea o parches de rotigotina, ajustando la dosis en función de la dosis equivalente total estimada de levodopa, hasta que la vía oral vuelva a estar disponible, de acuerdo con las guías clínicas publicadas al respecto [Brennan 2010]<sup>262</sup>.
5. Valorar la posibilidad de que el paciente o sus cuidadores sean quienes gestionen el tratamiento antiparkinsoniano durante el ingreso para minimizar el riesgo de retrasos o cambios en las tomas de los medicamentos.
6. Diseñar protocolos de tratamiento específicos para el manejo de comorbilidades en pacientes con EP. Teniendo en cuenta la alta prevalencia de uso de haloperidol y metoclopramida, se debería hacer especial atención en el manejo de la “agitación” y las náuseas/vómitos postoperatorios. Los protocolos diseñados en el programa de prescripción electrónica - “*e-Osabide*” en el caso de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud - para el tratamiento de estos síntomas en los pacientes con EP deberán evitarán el uso de medicamentos contraindicados.
7. Hacer un seguimiento específico de prescripciones inadecuadas de antidopaminérgicos de acción central en pacientes con EP, con el objetivo de identificar problemas e implementar acciones de mejora como la activación de alertas en el sistema de prescripción electrónica [Morris 2015]<sup>263</sup>.

---

<sup>262</sup> Brennan KA, Genever RW. Managing Parkinson’s disease during surgery. *BMJ* 2010;341:c5718.

<sup>263</sup> Morris M, Willis AW, Searles Nielsen S, et al. Physician response to a medication alert system in inpatients with levodopa-treated diseases. *Neurology*. 2015;85:420-4.

8. Crear una figura de referencia “especialista en EP” en el hospital de manera análoga a lo que ocurre en otros países como el Reino Unido. Dicha figura, que deberá ser experta en el manejo farmacoterapéutico de pacientes con EP, ejercerá labores de consultor para el resto de los profesionales del hospital.
9. Considerar la carga anticolinérgica global a la que se someten los pacientes con EP con el fin de evitar el uso de fármacos anticolinérgicos, utilizando alternativas más seguras siempre que sea posible. El desarrollo de una herramienta que permita medir la carga anticolinérgica de forma consistente y que sea periódicamente actualizada debería ser una prioridad de la comunidad científica.

Para la implantación de las estrategias recomendadas con el fin de mejorar el manejo farmacoterapéutico de los pacientes con EP, es necesaria la concienciación tanto del personal sanitario del hospital como de los pacientes y sus familiares. En este sentido, se podría intentar implementar actuaciones similares a las que se llevan a cabo actualmente en el Reino Unido, que es probablemente el lugar donde existe una mayor conciencia del problema. En muchos hospitales se dispone de la figura del especialista en EP (habitualmente personal de enfermería), que es consultado cuando surge alguna duda. Por parte de la asociación Parkinson's UK (antiguamente denominada Parkinson's Disease Society) se ha llevado a cabo una campaña pionera denominada “*Get it on time*” para intentar concienciar tanto a pacientes como a sanitarios de los problemas derivados del manejo inapropiado de los pacientes con EP que ingresan en el hospital [Get it on time]<sup>264</sup>. Se han repartido a todos los pacientes con EP unos “kits” que están especialmente diseñados para que el paciente prepare su ingreso. Dichos kits incluyen información sobre medicamentos contraindicados, un registro detallado del régimen de

---

<sup>264</sup>Parkinson's UK. “Get It on Time” campaign. Disponible en: [www.parkinsons.org.uk](http://www.parkinsons.org.uk) [Accedido 26/04/2013].



tratamiento antiparkinsoniano actual, pegatinas de alerta para pegar en la historia clínica, etc. Asimismo, se ha difundido material en diferentes formatos (DVDs, libros, videos, etc) diseñados para concienciar al personal sanitario de los hospitales. Una campaña similar, “*Aware in care*”, se ha iniciado por parte de la *National Parkinson Foundation* americana, claramente inspirada en su homóloga británica [Aware in care]<sup>265</sup>. Como novedad, han repartido pulseras identificativas de EP para los pacientes.

Sería deseable llevar una campaña de ese estilo en nuestro medio, con el fin de fomentar una mejor farmacoterapia en la EP, que con la que se consiguiera una menor morbi-mortalidad asociada.

---

<sup>265</sup>Aware in Care Campaign. National Parkinson Foundation. Disponible en: <http://www.awareincare.org>. [Accedido 6/5/2013.]



# CONCLUSIONES



- 1.- Tras realizar un seguimiento de la utilización de antipsicóticos y antieméticos, así como las pautas de administración de la levodopa en los pacientes con EP ingresados en los hospitales de agudos de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, podemos concluir que entre los años 2011 y 2012, los errores en la farmacoterapia detectados afectaron a aproximadamente la mitad de los pacientes y a un tercio de los ingresos hospitalarios.
- 2.- Con respecto al uso de antidopaminérgicos de acción central, el antipsicótico inapropiado prescrito y administrado con más frecuencia fue haloperidol, mientras que metoclopramida fue el antiemético/procinético inapropiado más prescrito y administrado. Por otro lado, se observó la omisión de tomas de fármacos antiparkinsonianos por motivos no justificados en aproximadamente el 1% de las tomas.
- 3.- En este estudio se demuestra que tanto la administración inapropiada de antidopaminérgicos de acción central como la omisión de tomas en el tratamiento con levodopa contribuyen al incremento de la mortalidad intrahospitalaria y prolongan en tiempo de estancia.
- 4.- El análisis de los datos contenidos en la Base de datos española de farmacovigilancia (FEDRA) de los últimos 30 años ha permitido detectar algunas RAM a antipsicóticos en la EP no publicadas previamente. Cabe destacar, entre ellos, los primeros casos de síndrome neuroléptico maligno (SNM) asociados a quetiapina y risperidona, además del segundo caso de este síndrome asociado a haloperidol en pacientes con EP.

- 5.- Tras evaluar las reacciones adversas a antidopaminérgicos de acción central en pacientes con EP publicadas en la literatura, se concluye que tanto clozapina como quetiapina, además de ser los antipsicóticos más estudiados, son los que presentan un perfil de seguridad más favorable en esta población de pacientes.
- 6.- La estimación de la carga anticolinérgica en los pacientes con EP varía en función de la escala de evaluación utilizada. Por ello, el desarrollo de una herramienta que permita medir la carga anticolinérgica de forma consistente y que sea periódicamente actualizada debería ser una prioridad de la comunidad científica.
- 7.- La carga anticolinérgica en pacientes ingresados con EP fue relativamente elevada, utilizándose fármacos con actividad anticolinérgica en aproximadamente la mitad de los ingresos. Esta carga se produjo como consecuencia de la prescripción de fármacos utilizados para tratar síntomas no motores y otras comorbilidades, en lugar de los síntomas motores de la enfermedad. El número total de medicamentos y el uso de inhibidores de la colinesterasa se asociaron de forma independiente con el uso de medicamentos anticolinérgicos de cualquiera de las 4 escalas anticolinérgicas consideradas.



# BIBLIOGRAFÍA





- Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, et al. Olanzapina for psychosis in patients with Parkinson's disease with and without dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11: 392-4.
- Aarsland D, Páhlhagen S, Ballard C, et al. Depression in Parkinson disease—epidemiology, mechanisms and management *Nature Reviews Neurology* 2012; 8, 35-47.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Agonistas dopaminérgicos ergóticos en enfermedad de Parkinson: actualización sobre el riesgo de fibrosis valvular cardiaca. Nota Informativa 2008-11. Disponible en: [www.aemps.es](http://www.aemps.es). [Accedido 3/11/2014].
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Notas informativas sobre Comunicación de Riesgos para Profesionales Sanitarios. Notas Informativas 2004-3, 2004-4 y 2008-19. Disponibles en: [www.aemps.es](http://www.aemps.es). [Accedido 3/11/2014].
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Domperidona y riesgo cardíaco. 2011. Nota informativa 24-2011 Disponible en [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH\\_24-2011.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_24-2011.htm). [Accedido 3/11/2014].
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Domperidona y riesgo cardiaco: restricciones en Las condiciones de autorización. 2014. Nota informativa 4-2014. Disponible en [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH\\_FV\\_04-2014-domperidona.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_04-2014-domperidona.pdf). [Accedido 29/10/2015].
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ondansetrón: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma y nuevas recomendaciones de uso. Nota informativa 14-2012. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH\\_FV\\_14-2012.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_14-2012.htm). [Accedido 23.05.2013].
- American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616-31.
- Aminoff MJ, Christine CW, Friedman JH, et al. National Parkinson Foundation Working Group on Hospitalization in Parkinson's disease. Management of the hospitalized patient with Parkinson's disease: current state of the field and need for guidelines. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 139-45.
- Arnold G, Schwarz J, Macher C, et al. Domperidone is superior to ondansetron in acute apomorphine challenge in previously untreated parkinsonian patients - A double blind study. *Parkinsonism Relat Disord* 1997;3:191-3.
- Aware in Care Campaign. National Parkinson Foundation. Disponible en: <http://www.awareincare.org>. [Accedido 6/5/2013.]
- Bear D, Lawson W, Burns S, et al. Clozapine in idiopathic parkinsons. *Biol Psychiat* 1989; 25: 7.
- Berkowitz AL. Ziprasidone therapy in elderly patients with psychotic mood disorders and Parkinson's disease. *Psychiatry (Edgemont)* 2006; 3: 59-63.

- Bernardi F, Del Zompo M. Clozapine in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1990; 40: 1151-2.
- Bhattacharya RK, Dubinsky RM, Lai SM, et al. Is there an increased risk of hip fracture in Parkinson's disease? A nationwide inpatient sample. *Mov Disord* 2012; 15; 1440-3.
- Blin P, Dureau-Pournin C, Foubert-Samier A, et al. Parkinson's disease incidence and prevalence assessment in France using the national healthcare insurance database. *Eur J Neurol*. 2015; 22:464-71.
- Bloomfield K, MacDonald L, Finucane G, et al. Use of antipsychotic medications in patients with Parkinson's disease at Auckland City Hospital. *Intern Med J* 2012;42:e151-6.
- Bonuccelli U, Ceravalo R, Salvetti S, et al. Clozapine in Parkinson's disease tremor. Effects of acute and long term administration. *Neurology* 1997; 49: 1587.
- Boorsma M, Joling KJ, Frijters DH, et al. The prevalence, incidence and risk factors for delirium in Dutch nursing homes and residential care homes. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012;27:709-15.
- Boustani MA, Campbell NL, Munger S, et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health* 2008;4:311-20.
- Braga M, Pederzoli M, Antonini A, et al. Reasons for hospitalization in Parkinson's disease: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:488-92.
- Breier A, Sutton VK, Feldman PD, et al. Olanzapine in the treatment of dopamimetic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiat* 2002; 52: 438-45.
- Brennan KA, Genever RW. Managing Parkinson's disease during surgery. *BMJ* 2010;341:c5718.
- Burns EM, Rigby E, Mamidanna R, et al. Systematic review of discharge coding accuracy. *J Public Health (Oxf)*. 2012;34:138-48.
- Capellá D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. In: Laporte JR, Tognoni G, editors. *Principios de epidemiología del medicamento*. 2e ed., Barcelona: Masson-Salvat; 1993. p. 147-70.
- Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, et al. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden. Associations with serum anticholinergic activity. *Journal of Clin Pharmacol* 2006; 46:1481-1486.
- Chou KL, Zamudio J, Schmidt P, et al. Hospitalization in Parkinson disease: a survey of National Parkinson Foundation Centers. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:440-5.
- Clasificación ATC/DDD 2014. Disponible en: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). [Accedido 3/11/2014].
- Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* 2014 23-30;311:1670-83.
- Connemann BJ, Schonfeldt-Lecuona C. Ziprasidone in Parkinson's disease psychosis. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 73.

- Cortés-Velarde M, Martínez-Rivera M, Menéndez-González M. Utilización de apomorfina en el paciente con enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 5): S77-81.
- Cosentino M, Martignoni E, Michielotto D, et al Medical healthcare use in Parkinson's disease: survey in a cohort of ambulatory patients in Italy. *BMC Health Serv Res* 2005; 5:26.
- Cummings J, Isaacson S, Mills R, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014 ;383:343-40.
- De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5:525-35.
- Derry CP, Shah KJ, Caie L, et al. Medication management in people with Parkinson's disease during surgical admissions. *Postgrad Med J* 2010; 86: 334-7.
- Dewey RB, O'Suilleabhain PE. Treatment of drug-induced psychosis with quetiapine and clozapina in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55: 1753-4.
- DIRECTIVE 2001/83/EC. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004481.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004481.pdf). Accedido [10/7/2014].
- Domingo-Echaburu S, Lertxundi U, Gonzalo-Olazabal E, et al. Inappropriate Antidopaminergic Drug Use in Parkinson's Disease Inpatients. *Cur Drug Ther* 2012; 7: 164-9.
- Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007.;68:384-6.
- Duggal HS, Singh I. Ziprasidone for drug-induced psychotic symptoms in Parkinson's Disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 2008; 32: 583-4.
- Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1485-96.
- Durán-Ferreras E, Chacón JR. Tratamiento de la psicosis en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2009. 48:645-53.
- Edición electrónica de la CIE 9MC. Disponible en: [http://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index\\_9mc.html](http://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index_9mc.html). [Accedido 3/11/2014]
- Ellis T, Cudkovicz ME, Sexton PM. Clozapina and risperidone treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 364-9.
- EMA. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) summary information on referral opinion following arbitration pursuant to article 30 of Council directive 2001/83/EC for Leponex and associated names, 2002. EMEA/CPMP/6034/02/en/Final. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>. [Accedido 10/7/2014].
- Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2509-18.

- Esper CD, Factor SA. Failure of recognition of drug-induced parkinsonism in the elderly. *Mov Disord* 2008 15:401-4.
- Evatt ML, Jewart D, Juncos JL. “Seroquel” (ICI 204,636) treatment of psychosis in parkinsonism. *Mov Disord* 1996; 11: 595.
- Factor SA, Brown D, Molho ES, et al. Clozapine: a 2-year open trial in Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology* 1994; 44: 544-6.
- Factor SA, Brown D. Clozapine prevents recurrence of psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1992; 7: 125-31.
- Factor SA, Friedman JH, Lannon MC, et al; Parkinson Study Group. Clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease: results of the 12 week open label extension in the PSYCLOPS trial. *Mov Disord* 2001; 16: 135-9.
- Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al; Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004 9;351:2498-508.
- Fernández HH, Donnelly EM, Friedman JH. Long-term outcome of clozapina use for psychosis in parkinsonian patients. *Mov Disord* 2004; 19: 831-3.
- Fernández HH, Friedman JH, Jacques C, et al. Quetiapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999; 14: 484-7.
- Fernández HH, Friedman JH, Lansang MC, et al. Diabetes mellitus among parkinsonian patients treated chronically with clozapine. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10: 439-41.
- Fernández HH, Lannon MC, Friedman JH, et al. Clozapine replacement by quetiapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 579-81.
- Fernández HH, Okun MS, Rodriguez RL, et al. Quetiapine improves visual hallucinations in Parkinson's disease but not through normalization of sleep architecture: Results of a double blind clinical polysomnograph study. *Int J Neurosci* 2009; 119: 2196.
- Fernández HH, Trieschmann ME, Burke MA, et al. Long-term outcome of quetiapine use for psychosis among Parkinsonian patients. *Mov Disord* 2003; 18: 510-4.
- Fernández HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Aripiprazole for drug induced psychosis in Parkinson disease: preliminary experience. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27: 4-5.
- Fernández HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Treatment of psychosis in Parkinson's disease: safety considerations. *Drug Saf* 2003; 26:643-59.
- Flaherty JH, Gonzales JP, Dong B. Antipsychotics in the treatment of delirium in older hospitalized adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:S269-76.
- Ford B, Lynch T, Greene P. Risperidone in Parkinson's disease. *Lancet* 1994; 344: 681.

- Friedman JH, Berman RM, Goetz CG, et al. Open-label flexible-dose pilot study to evaluate the safety and tolerability of Aripiprazole in patients with psychosis associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 2078-81.
- Friedman JH, Goldstein S, Jacques C. Substituting clozapine for olanzapine in psychiatrically stable Parkinson's disease patients: results of an open label pilot study. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21: 285e8.
- Friedman JH, Lannon MC. Clozapine in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39: 1219-21.
- Friedman JH, Lannon MC. Clozapine-responsive tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990; 5: 225.
- Friedman JH, Max J, Swift R. Idiopathic Parkinson disease in a chronic schizophrenic patient: long term treatment with clozapine and L-Dopa. *Clin Neuropharmacol* 1987; 10: 470e5.
- Friedman JH. Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1998;50:1195.
- Friedman JH. Parkinson disease psychosis: Update. *Behav Neurol*. 2013 1; 27: 469-77.
- Friedman JH. Parkinson's disease psychosis 2010: A review article. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 553-60.
- Friedman JH. Recommendations on the drug treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Am J Med*. 2010;123.
- Gallager RG, Thompson MK, Forsyth DR. Getting it right on time? An audit of the administration of Parkinson's disease medications in hospital. *Mov Disord*. 2008; 23(suppl 1):S338.
- Gardner D, Murphy A, O'Donnell H, et al. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 2010;167:686-93.
- Gerlach OH, Broen MP, van Domburg PH, et al. Deterioration of Parkinson's disease during hospitalization: survey of 684 patients. *BMC Neurol* 2012; 8:12-13.
- Gerlach OH, Broen MP, Weber WE. Motor outcomes during hospitalization in Parkinson's disease patients: A prospective study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:737-41.
- Gerlach OH, Winogrodzka A, Weber WE. Clinical problems in the hospitalized Parkinson's disease patient: systematic review. *Mov Disord* 2011; 26: 197-208.
- Gershanik O, Garcia S, Papa S, et al. Analysis of the mechanism of action of clozapine in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 1992; 7: 101.
- Gill SS, Mamdani M, Naglie G, et al. A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. *Arch Intern Med* 2005;165:808-813.

- Giménez-Roldán S, Mateo D, Navarro E, et al. Efficacy and safety of clozapine and olanzapine: an open-label study comparing two groups of Parkinson's disease patients with dopaminergic-induced psychosis. *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 7: 121-127.
- Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, et al. Olanzapine and clozapine: Comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology* 2000; 55: 789-94.
- Goetz CG, Pal G. Initial management of Parkinson's disease. *BMJ* 2014;349:g6258.
- Gómez-Esteban JC, Zarranz JJ, Velasco F, et al. Use of ziprasidone in parkinsonian patients with psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 111-4.
- Gomide L, Kummer A, Cardoso F, et al. Use of clozapine in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; 66: 611-4.
- González-Fernández J, Prieto-Albin R, Velasco-Palacios L, et al. Trastornos digestivos en la enfermedad de Parkinson: disfagia y sialorrea: *Rev Neurol* 2010 8;50 :S51-4.
- Graham JM, Sussman JD, Ford KS, et al. Olanzapine in the treatment of hallucinosis in idiopathic Parkinson's disease: a cautionary note. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 774-7
- Gray NS. Ziprasidone-related neuroleptic malignant syndrome in a patient with Parkinson's disease: a diagnostic challenge. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: 205-7.
- Greene P, Cote L, Fahn S. Treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease with clozapine. *Adv Neurol* 1993; 60: 703-6.
- Hack N, Fayad SM, Monari EH, et al. An eight-year clinic experience with clozapine use in a Parkinson's disease clinic setting. *PLoS One* 2014;9:e91545.
- Harrison-Woolrych M, Clark DW. Nose bleeds associated with use of risperidone. *BMJ* 2004;328:1416.
- Hassan A, Wu SS, Schmidt P, et al; NPF-QII Investigators. High rates and the risk factors for emergency room visits and hospitalization in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:949-54.
- Hawkins SB, Bucklin M, Muzyk AJ. Quetiapine for the treatment of delirium. *J Hosp Med* 2013;8:215-20.
- Hernández R, Gómez de Segura A, Medrano J, et al. Potentially inappropriate medication in elderly. In: Lertxundi U, Hernández R, Medrano J, eds. *Psychopharmacological issues in geriatrics*.: Bentham Science, 2015, pp 65-96.
- Hou JG, Wu LJ, Moore S, et al. Assessment of appropriate medication administration for hospitalized patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:377-81.
- Jansen EN. Clozapine in the treatment of tremor in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 262-5.
- Jiménez-Jiménez FJ, Tallón-Barranco A, Ortí-Pareja M. Olanzapine can worsen parkinsonism. *Neurology* 1998;50:1183-4.

- Johnell K, Fastbom J. Concurrent use of anticholinergic drugs and cholinesterase inhibitors: register-based study of over 700,000 elderly patients. *Drugs Aging*. 2008;25:871-7.
- Jones SL, Hindle JV. Parkinson's disease in the acute hospital. *Clin Med* 2011; 11: 84-88.
- Jost WH. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's Disease. *J Neurol Sci* 2010 15;289:69-73.
- Juncos JL, Evatt ML, Jewert D. Long term effects of quetiapine fumarate in parkinsonism complicated by psychosis. *Neurology* 1998; 50 (Suppl. 4): A70–A71.
- Juncos JL, Roberts VJ, Evatt ML, et al. Quetiapine improves psychotic symptoms and cognition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19: 29-35.
- Kahn N, Freeman A, Juncos JL, et al. Clozapine is beneficial for psychosis in Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41: 1699-700.
- Kapp W. J. The history of drugs for the treatment of Parkinson's disease. *Neural Transm Suppl*. 1992;38:1-6.
- Katus L, Shtilbans A. Perioperative management of patients with Parkinson's disease. *Am J Med* 2014;127:275-80.
- Klein C, Gordon J, Pollak L, et al. Clozapine in Parkinson's disease psychosis: 5-year follow-up review. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26: 8-11.
- Klein C, Prokhorov T, Miniovich A, et al. Long term follow-up (24 meses) of quetiapine treatment in drug-induced Parkinson disease psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 215-9.
- Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, et al. Enfermedad de Parkinson avanzada: Características clínicas y tratamiento. Parte II. *Rev Neurol* 2013;28:558-583.
- Kurlan R, Cummings J, Raman R, et al; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology* 2007; 24: 1356-63.
- Leopold NA. Risperidone treatment of drug-related psychosis in patients with parkinsonism. *Mov Disord* 2000; 15: 301-4.
- Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Irigoyen I, et al. Desafíos farmacoterapéuticos en el paciente ingresado con enfermedad de parkinson. *Rev Neurol* 2014;58: 353-64.
- Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Ruiz-Osante B, et al. Comments on Duran et al.'s systematic review of anticholinergic risk scales (EJCP 2DOI 10.1007/s00228-013-1499-3). *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:1729.
- Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Soraluze A, et al. Domperidone in Parkinson's disease: A perilous arrhythmogenic or the gold standard? *Current Drug Safety* 2013;8:63-68.
- Lertxundi U, Isla A, Solinís MA, Domingo-Echaburu S, et al. A proposal to prevent omissions and delays of antiparkinsonian drug administration in hospitals. *The Neurohospitalist*. 2015;5:53-54.



- Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, et al. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. 2013. *Psychogeriatrics* 13:17–24.
- Lertxundi U, Peral J, Mora O, et al. Antidopaminergic therapy monitoring in Parkinson's disease. *Hospital Pharmacy Europe* 2007;3:76-79.
- Lertxundi U, Peral J, Mora O, et al. Antidopaminergic therapy for managing comorbidities in patients with Parkinson's disease. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65:414-9.
- Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, et al. Confusion on anticholinergic burden measurement. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1054.
- Lew MF, Waters CH. Clozapine treatment of parkinsonism with psychosis. *J Am Ger Soc* 1993; 41: 669.
- Linazasoro G, Martí Massó JF, Suárez JA. Nocturnal akathisia in Parkinson's disease: treatment with clozapine. *Mov Disord* 1993; 8: 171-4.
- Lloyd SS, Rissing JP. Physician and Coding Errors in Patient Records. *JAMA*. 1985;254:1330–6.
- Lopez Del Val LJ, Santos S. Quetiapine and ziprasidone in the treatment of the psychotic disorders in Parkinson's disease. *Rev Neurol* 2004; 39: 661.
- Lopez-Meza E, Ruiz-Chow A, Ramirez-Bermudez J. Aripiprazole in psychosis associated with Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17: 421–2.
- Low V, Ben-Shlomo Y, Coward E, et al. Measuring the burden and mortality of hospitalisation in Parkinson's disease: a cross-sectional analysis of the English Hospital Episodes Statistics database 2009-2013. *Parkinsonism and Related Disorders* 2015; 21:449-54.
- Lubomski M, Rushworth RL, Tisch S. Hospitalisation and comorbidities in Parkinson's disease: a large Australian retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:324-30.
- Luquin MR, García-Ruiz PJ, Martí MJ, et al. Levodopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson: mitos y realidades. *Rev Neurol* 2012; 55: 669-88.
- MacMahon MJ, MacMahon DG. Management of Parkinson's disease in the acute hospital environment *J R Coll Physicians Edinb* 2012; 42:157–62.
- Magdalino KN, Martin A, Kessel B. Prescribing medications in Parkinson's disease (PD) patients during acute admissions to a District General Hospital. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 539-40.
- Manson AJ, Schrag A, Lees AJ. Low-dose olanzapine for levodopa induced dyskinesias. *Neurology* 2000; 55: 795-9.
- Mariscal A, Medrano IH, Cánovas AA, et al; Sociedad Española de Neurología. Manejo perioperatorio de la enfermedad de Parkinson. *Neurología*. 2012;27:46-50.
- Marras C, Gruneir A, Wang X, F, et al. Antipsychotics and mortality in Parkinsonism. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20:149-58.

- Marsh L, Lyketsos C, Reich SG. Olanzapine for the treatment of psychosis in patients with Parkinson's disease and dementia. *Psychosomatics* 2001; 42: 477-81.
- Martínez-Ramírez D, Giugni JC, Little CS, et al. Missing dosages and neuroleptic usage may prolong length of stay in hospitalized Parkinson's disease patients. *PLoS One*. 2015;10: e0124356.
- Meco G, Alessandria A, Bonifati V, et al. Risperidone for hallucinations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Lancet* 1994; 343 1370-1.
- Medrano J. Las bodas de diamante de la clorpromazina. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq* 2012; 32: 851-66.
- Merims D, Balas M, Peretz C, et al. Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapina for Parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 331-7.
- Messerschmidt KA, Johnson BR, Khan MA. Encephalopathy associated with metoclopramide use in a patient with Parkinson's disease. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69: 1303-6.
- Michelli F, Taubenslag N, Gatta E, et al. Ziprasidone in psychosis in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 254.
- Micromedex® Healthcare Series (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com>. [Accedido 24/10/2014].
- Miwa H, Kondo T. Hiccups in Parkinson's disease: an overlooked non-motor symptom? *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:249-51.
- Miyasaki JM, Shannon K, Voon V et al. Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66: 996-1002.
- Mohr E, Mendis T, Hildebrand K, et al. Risperidone in the treatment of dopamine-induced psychosis in Parkinson's disease: an open pilot trial. *Mov Disord* 2000; 15: 1230-7.
- Molho ES, Factor SA. Worsening of motor features of parkinsonism with olanzapina. *Mov Disord* 1999; 14: 1014-6.
- Montastruc F, Rouanet S, Gardette V, et al. Atropinic burden of prescriptions forms in patients with Alzheimer disease: a cross-sectional study in a French Pharmacovigilance Database. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:891-95.
- Morgante L, Epifanio A, Spina E, et al. Quetiapine and clozapina in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27: 153-6.
- Morris M, Willis AW, Searles Nielsen S, et al. Physician response to a medication alert system in inpatients with levodopa-treated diseases. *Neurology*. 2015;85:420-4.
- Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. *Am Fam Physician* 2010 ;81: 617-22.
- Mulero P, Cortijo-García E, Marco-Llorente J. Abordaje terapéutico de los síntomas no motores de la

enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 5): S89-95.

- Newman EJ, Grosset DG, Kennedy PG. The parkinsonism-hyperpyrexia syndrome. *Neurocrit Care*. 2009;10:136-40.
- Nomenclator Digitalis. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/nomenclatorDI.htm>. [Accedido 6/05/2013].
- Oechsner M, Korchounov A. Parenteral ziprasidone: a new atypical neuroleptic for emergency treatment of psychosis in Parkinson's disease? *Hum Psychopharmacol* 2005; 20: 203–5.
- Oguh O, Videnovic A. Inpatient Management of Parkinson Disease: Current Challenges and Future Directions. *The Neurohospitalist* 2012; 2: 28-35.
- O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44:213-8.
- Ondo WG, Hunter C, Ferrara JM, et al. Apomorphine injections: predictors of initial common adverse events and long term tolerability. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:619-22.
- Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, et al. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord* 2002; 17: 1031-5.
- Ondo WG, Tintner R, Vuong KD, et al. Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic induced hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 958-63.
- Ostergaard K, Dupont E. Clozapine treatment of drug induced psychosis in late stages of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1988; 78: 349.
- Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Tratamiento dopaminérgico en la enfermedad de Parkinson: ¿qué puede ofrecer cada familia terapéutica? *Rev Neurol* 2014; 58: 25-34.
- Pakkenberg H, Pakkenberg B. Clozapine in the treatment of tremor. *Acta Neurol Scand* 1986; 73: 295.
- Parkinson's UK. "Get It on Time" campaign. Disponible en: [www.parkinsons.org.uk](http://www.parkinsons.org.uk) [Accedido 26/04/2013].
- Parsa M, Basteni B. Quetiapine (Seroquel) in the treatment of psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychiatry* 1998; 10: 216–219.
- Parsa MA, Ramirez LF, Loula EC, et al. Effect of clozapine on psychotic depression and parkinsonism. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 330-1.
- Pfeiffer F, Kang J, Graber B, et al. Clozapine for psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990; 5: 239.
- Phillips AR, Genever RW. The impact of Parkinson's disease as a comorbid diagnosis. *Age Ageing*. 2011;40:294-6.

- Pinter MM, Hetscher RJ. Therapeutic effect of clozapine in psychotic decompensation in idiopathic Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1993; 5: 135-46.
- Pintor L, Valldeoriola F, Baillés E, et al. Ziprasidone versus clozapina in the treatment of psychotic symptoms in Parkinson disease: a randomized open clinical trial. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35:61-6.
- Pollak P, Tison F, Rascol O, et al. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 689-95.
- Población del País Vasco. Disponible en: <http://www.eustat.es>. [Accedido: 30/5/2014].
- Prodigy guidance. Hiccups. Disponible en [www.cks.library.nhs.uk/hiccups](http://www.cks.library.nhs.uk/hiccups). [Accedido 23/5/2013].
- Prohorov T, Klein C, Miniovitz A, et al. The effect of quetiapine in psychotic Parkinsonian patients with and without dementia. An open-labeled study utilizing a structured interview. *J Neurol* 2006; 253: 171-5.
- Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining Comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 2005; 43: 1130-9.
- Rabey JM, Prokhorov T, Miniovitz A, et al. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: a double-blind labeled study of 3 meses duration. *Mov Disord* 2007; 22: 313-8.
- Rabey JM, Treves TA, Neufeld MY, et al. Low-dose clozapine in the treatment of levodopa-induced mental disturbances in Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 432-4.
- Reddy S, Factor SA, Molho ES, et al. The effect of quetiapine on psychosis and motor function in parkinsonian patients with and without dementia. *Mov Disord* 2002; 17: 676-81.
- Rich S, Friedman JH, Ott B. Risperidone versus clozapina in the treatment of psychosis in six patients with Parkinson's disease and other akynetic-rygid syndromes. *J Clin Psychiatr* 1995; 56: 556-9.
- Roberts HE, Dean RC, Stoudemire A. Clozapine treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1989; 1: 190.
- Robottom BJ, Shulman LM, Anderson KE, et al. Metoclopramide-induced encephalopathy in Parkinson disease. *South Med J* 2010;103:178-80.
- Rosenthal SH, Fenton ML, Harnett DS. Clozapine for the treatment of levodopa-induced psychosis in Parkinson's disease. *Gen Hosp Psychiatry* 1992; 14: 285-6.
- Rudolph J, Salow MJ, Angelini MC, et al. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008; 165 :508-13.
- Rudolf J, Grond M, Neveling M, et al. Clozapine-induced agranulocytosis and thrombopenia in a patient with dopaminergic psychosis. *J Neural Transm* 1997;104:1305-11.
- Ruggieri S, De Pandis MF, Bonamartini A, et al. Low dose of clozapine in the treatment of dopaminergic psychosis in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20: 204-9.

- Ruiz MI, Mateos V, Suárez H, et al. Síndrome Confusional Agudo (Delirium) "Guía práctica de diagnóstico y tratamiento". Servicio de Salud Principado de Asturias. Disponible en: <http://www.asturias.es/portal/site/astursalud/>. [Accedido 18/12/2013]
- Rustembegovic A, Sofic E, Wichart I. Serum prolactin, leptin, lipids and lipoprotein levels during antipsychotic treatment in Parkinson's disease and related psychosis. *Med Arh* 2006; 60: 211-2.
- Ryken TC, Merrell AN. Haloperidol-induced neuroleptic malignant syndrome in a 67-year-old woman with parkinsonism. *West J Med* 1989; 151: 326-8.
- Sa DS, Lang AE. Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology* 2001; 57: 747.
- Samanta J, Stacy M. Quetiapine in the treatment of hallucinations in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13 (Suppl. 2): S274.
- Schindehutte J, Trenkwalder C. Treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease with ziprasidone can induce severe dose-dependent off-periods and pathological laughing. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109: 188.
- Scholz E, Dichgans J. Treatment of drug-induced exogenous psychosis in parkinsonism with clozapine and fluperlapine. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1985; 235: 60.
- Schonfeldt-Lecuona C, Connemann BJ. Aripiprazole and Parkinson's Disease Psychosis. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 373-4.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network/British Thoracic Society. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease 2010. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/113/index.html>. [Accedido 10/06/13]
- Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011 ;S42-80.
- Shiah I-S, Lin C-L, Mao W-C, et al. Ziprasidone in the treatment of Parkinson's disease psychosis. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 578-9.
- Shotbolt P, Samuel M, David A. Quetiapine in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2010; 3: 339-50.
- Shotbolt P, Samuel M, Fox C, et al. A randomized controlled trial of quetiapine for psychosis in Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 327-32.
- Skelly R, Brown L, Fakis A, et al. Does a specialist unit improve outcomes for hospitalized patients with Parkinson's disease? *Parkinsonism and Related Disorders*. 10.1016/j.parkreldis.2014.09.015.
- Skelly R, Brown L, Fakis A, et al. Hospitalization in Parkinson's disease: A survey of UK neurologists, geriatricians and Parkinson's disease nurse specialists. *Parkinsonism and Related Disorders* 2015;21:277-81.

- Esper CD, Factor SA. Failure of recognition of drug-induced parkinsonism in the elderly. *Mov Disord* 2008 15:401-4.
- Sommer BR. Quetiapine-Induced extrapyramidal side effects in patients with Parkinson's disease: case report. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2001; 14: 99-100.
- Stegmeier-Petroianu A, Petroianu GA. Hiccups and dopamine. *Am J Health Syst Pharm.* 2008 ;65:2092-4.
- Stover NP, Juncos JL. Olanzapine treatment of parkinsonian patients with psychosis (abstract). *Neurology* 1999; 52 (Suppl.2):A215.
- Swarztrauber K, Anau J, Peters D. Identifying and distinguishing cases of parkinsonism and Parkinson's disease using ICD-9 CM codes and pharmacy data. *Mov Disord* 2005;20:964-70
- Targum SD, Abbott JL. Efficacy of quetiapine in Parkinson's patients with psychosis. *J Clin Psychopharm* 2000; 20: 54-60.
- Temlett JA, Thompson PD. Reasons for admission to hospital for Parkinson's disease. *Intern Med J* 2006; 36: 524-6.
- The Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 757-63.
- Thomas AA, Friedman JH. Current use of clozapine in Parkinson's disease and related disorders. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 14.
- Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2649-53.
- Trosch RM, Friedman JH, Lannon MC, et al. Clozapine use in Parkinson's disease: a retrospective analysis of a large multi-centered clinical experience. *Mov Disord* 1998; 13: 377.
- UpToDate. Overview of hiccups. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-hiccups>. [Accedido 3/5/2013].
- Vossius C, Nilsen OB, Larsen JP. Parkinson's disease and hospital admissions: frequencies, diagnoses and costs. *Acta Neurol Scand* 2010;121:38-43.
- Wagner ML, Defilippi JL, Menza MA, et al. Clozapine for the treatment of psychosis in Parkinson's disease: chart review of 49 patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8: 276-80.
- Weiner WJ, Minagar A, Shulman LM. Olanzapine for the treatment of hallucinations/delusions in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 1998; 13 (Suppl.2): 62.
- Weiner WJ, Minagar A, Shulman LM. Quetiapine for l-dopa-induced psychosis in PD. *Neurology* 2000; 54: 1538.
- Weintraub D, Chen P, Ignacio RV, et al. Patterns and trends in antipsychotic prescribing for Parkinson's disease psychosis. *Arch Neurol* 2011; 68: 899-904.

- Wickremaratchi M, Morris HR, Ali IM. Aripiprazole associated with severe exacerbation of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 1538-9.
- Widman LP, Burke WJ, Pfeiffer RF et al. Use of clozapine to treat levodopa-induced psychosis in Parkinson's disease: retrospective review. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1997; 10: 63-6.
- Wolk SI, Douglas CJ. Clozapine treatment of psychosis in Parkinson's disease: a report of five consecutive cases. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 373-6.
- Wolters EC, Hurwitz TA, Mak E, et al. Clozapine in the treatment of parkinsonian patients with dopaminomimetic psychosis. *Neurology* 1990; 40 : 832-4.
- Wolters EC, Jansen EN, Tuynman-Qua HG, et al. Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 47: 1085-7.
- Wood LD, Neumiller JJ, Carlson J, et al. Challenges of medication management in hospitalized patients with Parkinson's disease. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67:2059-63.
- Wood LD, Neumiller JJ, Setter SM, et al. Clinical review of treatment options for select nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010;8:294-315.
- Workman RH Jr, Orengo CA, Bakey AA, et al. The use of risperidone for psychosis and agitation in demented patients with Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9: 594-7.
- Zahodne LB, Fernández HH. Pathophysiology and treatment of psychosis in Parkinson's disease: a review. *Drugs Aging.* 2008; 25: 665-82.
- Zarowitz BJ. Prevalence of antipsychotic use in long-term care residents with Parkinson dementia. *Geriatr Nurs* 2012; 33: 217-9.

# GLOSARIO





## GLOSARIO

- A03F: Grupo ATC para fármacos procinéticos.
- ACB: Anticholinergic Cognitive Burden scale.
- ADH: Hormona antidiurética (Anti diuretic hormone).
- ADS: Anticholinergic Drug Scale.
- ARS: Anticholinergic Risk Score.
- ATC: Clasificación anatómico-terapéutica-química de medicamentos. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System. Clasificación oficial de la OMS.
- CC: Caso clínico.
- CIE-9-MC: Clasificación internacional de enfermedades, 9ª versión modificada.
- COMT: Catecol-O-metiltransferasa.
- DOPA: Dihidroxifenilalanina.
- *e-Osabide*: Programa electrónico para la gestión farmacoterapéutica integral (prescripción, dispensación, administración) de pacientes ingresados, implantado en toda Osakidetza-SVS.
- EP: Enfermedad de Parkinson.
- FEDRA: Base de datos española de farmacovigilancia, acrónimo de “Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas”.
- HR: *Hazard Ratio* (razón de riesgos).
- IC: Intervalo de confianza.
- LED: Dosis equivalente de levodopa (Levodopa equivalent dose).
- MedDRA: Diccionario de términos médicos para actividades reguladoras. “*Medical Dictionary for Regulatory Activities*”
- mg: miligramo.
- N04B: Grupo ATC para levodopa y agonistas dopaminérgicos.
- N05A: Grupo ATC para antipsicóticos.
- N06D: Grupo ATC para medicamentos para tratar la demencia.
- NPO: *Nil per os*. El paciente no ingiere nada por boca.
- OR: Odds Ratio.
- PRESBIDE: Módulo de prescripción electrónica para pacientes ambulatorios implantado en Osakidetza-SVS. Antigua denominación: SUPRE.

- PRN: Prescripción “si precisa” o “*pro re nata*”.
- PT: Término preferente de la clasificación MedDRA. “*Preferred Term*”.
- RAM: Reacción adversa medicamentosa.
- RR: Revisión retrospectiva de casos.
- SC-EA: Series de casos-estudios abiertos.
- SIADH: Síndrome de secreción inadecuada de ADH.
- SNM: Síndrome neuroléptico maligno.