




Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

PROTOCOLO DE MANEJO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADOS DISEÑO, IMPLANTACIÓN Y VALORACIÓN CLÍNICA

Doctorando:

Ramiro Alvarez Ramo

Director

Antoni Dávalos Errando

Tutor

Antoni Dávalos Errando

Programa de Doctorado en Medicina. Departamento de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona
2021



Universitat Autònoma
de Barcelona

AGRADECIMIENTOS

A mis pacientes, que son el motivo y objetivo de este trabajo

A mi Director y Tutor por creer y confiar en que, a estas alturas, era posible llegar al final en este proyecto

A todos mis compañeros que también han creído en este proyecto y cuya participación y sugerencias han sido indispensables para que llegara a buen término. No podría haberse realizado sin la esencial colaboración del Servicio de Anestesia y Reanimación, del Servicio de Farmacia Hospitalaria, Servicios de Informática y Servicio de Documentación Clínica.

A los integrantes de los Servicios Médicos, Quirúrgicos y Cuidados Intensivos de nuestro Centro que han comprendido los problemas asistenciales que se plantean ofreciendo su necesaria colaboración.

A mis compañeros neurólogos, entre los que incluyo todos aquellos con los que he compartido mi vida profesional, los que me iniciaron en el interés en estas enfermedades y los que han permitido que pudiera dedicarme a ellas. De todos y cada uno de ellos hay una parte en este trabajo.

A mi familia, que me ha acompañado en este tiempo y, especialmente, a aquellos que no han podido ver el final.

LISTADO DE ABREVIATURAS

AMS: Atrofia multisistema

CDM: Categorías diagnósticas mayores

CIE-9: Clasificación Internacional de Enfermedades (versión 9)

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos

DCB: Degeneración cortico basal

DCL: Demencia por cuerpos de Lewy

ECP: Estimulación cerebral profunda

EPI: Enfermedad de Parkinson idiopática

GRD: Grupos Relacionados de Diagnóstico

H-Y: Escala de Hoehn y Yahr

ICOMT: Inhibidores de la catecol orto metil transferasa

IMAOB: Inhibidores de la monoamino oxidasa

LEED: Dosis de levodopa equivalente

PMR: Peso Medio Relativo

PSP: Parálisis supranuclear progresiva

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UPDRS: Unified Parkinson's disease Rating Scale

INDICE

Resumen	7
Abstract	9
1. Introducción	11
1.1. Epidemiología	12
1.2. Características clínicas	12
1.3. Tratamiento	13
1.4. Parkinsonismo e ingreso hospitalario	16
1.5. Medidas de control	26
1.6. Parkinsonismos	34
2. Justificación	36
3. Hipótesis	38
4. Objetivos	40
4.1. Objetivo principal	41
4.2. Objetivos secundarios	41
5. Métodos	42
5.1. Objetivo principal	43
5.1.1. Diseño e implantación	43
5.1.2. Tipo de estudio	43
5.1.3. Población	43
5.1.4. Periodo de estudio	44
5.2. Objetivo secundario 1	57
5.2.1. Tipo de estudio	57
5.2.2. Población	57
5.3. Objetivo secundario 2	58
5.3.1. Tipo de estudio	58
5.3.2. Población	58

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

5.3.3. Periodo de estudio	58
5.4. Objetivo secundario 3	60
5.4.1. Tipo de estudio	60
5.4.2. Población	60
5.4.3. Periodo de estudio	60
6. Resultados	62
6.1. Objetivo principal. Muestra total	63
6.1.1. Características demográficas	64
6.1.2. Características del parkinsonismo	65
6.1.3. Características del ingreso hospitalario	67
6.1.4. Variables del estudio	70
6.2. Objetivo principal. Enfermedad de Parkinson idiopática	74
6.2.1. Características demográficas	75
6.2.2. Características del parkinsonismo	76
6.2.3. Características del ingreso hospitalario	78
6.2.4. Variables del estudio	80
6.3. Objetivo secundario 1. Complicaciones psiquiátricas	85
6.3.1. Características demográficas	85
6.3.2. Características del parkinsonismo	87
6.3.3. Características del ingreso hospitalario	89
6.3.4. Variables del estudio	91
6.3.5. Administración de rotigotina	94
6.4. Objetivo secundario 2. Cumplimiento protocolo	97
6.4.1. Características demográficas	97
6.4.2. Características del parkinsonismo	98
6.4.3. Características del ingreso hospitalario	99
6.4.4. Variables del estudio	101
6.5. Objetivo secundario 3. Evolución temporal	106
6.5.1. Evolución del cumplimiento	106

7.	Discusión	107
7.1.	Diseño del protocolo o guía de actuación	108
7.2.	Causas del ingreso	111
7.3.	Estancia media	113
7.4.	Mortalidad	114
7.5.	Destino al alta	115
7.6.	Reposo	116
7.7.	Relación con las variables	116
7.7.1.	Complicaciones durante el ingreso hospitalario	116
7.7.2.	Medicación contraindicada	118
7.7.3.	Otros parámetros	120
7.8.	Administración del protocolo	122
7.8.1.	Descripción de la administración del protocolo	122
7.8.2.	Factores relacionados con el cumplimiento	124
7.8.3.	Evolución temporal	124
7.8.4.	Seguridad	125
7.9.	Resumen de los hallazgos	127
7.10.	Debilidades	129
8.	Conclusiones	130
9.	Líneas de futuro	132
10.	Bibliografía	134
11.	Anexos	166
11.1.	Anexo 1	167
11.2.	Anexo 2	203

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson idiopática es la segunda enfermedad neurodegenerativa por frecuencia tras la enfermedad de Alzheimer; afecta a un porcentaje importante de la población, especialmente por encima de los 65 años. Estos pacientes presentan mayor mortalidad y morbilidad que la población general, incluso en las primeras etapas de la enfermedad. Lo mismo ocurre con los llamados parkinsonismos, otras entidades mayoritariamente neurodegenerativas con las que la enfermedad de Parkinson comparte características clínicas.

El tratamiento sintomático de estas entidades comporta una mejoría significativa de la calidad de vida. Sin embargo, a medida que avanza la enfermedad, el tratamiento se vuelve más complejo, tanto en el tipo de fármacos utilizados como por la posología. Irregularidades en su administración o el abandono ocasionan desde un empeoramiento de los síntomas hasta situaciones graves que pueden comprometer la vida del paciente.

Esta situación es más evidente cuando el paciente ingresa en un centro hospitalario, especialmente cuando la vía enteral está comprometida; que es la vía de administración habitual; situación que puede verse agravada por el frecuente uso de medicación no indicada. Se ha demostrado una relación entre estas irregularidades y el empeoramiento funcional, incremento de la morbilidad, mortalidad o estancia media de estos pacientes con enfermedad de Parkinson o parkinsonismo.

A pesar del reconocimiento de estas situaciones y de las recomendaciones para evitarlas, raramente se han materializado en protocolos concretos y, menos aún, han demostrado su utilidad. Otros, incluso con algún beneficio clínico demostrado, el importante consumo de recursos tanto humanos como materiales dificulta su implantación generalizada en cualquier centro.

La hipótesis planteada en la presente tesis es que la implantación de un protocolo de terapia sustitutiva que recoge las recomendaciones básicas para la detección y control de tratamiento de pacientes con parkinsonismo que deben ser sometidos a ayuno y, por lo tanto, deben suspender el tratamiento sintomático, es útil para mejorar la asistencia de estos pacientes. Para ello, se eligió el grupo de pacientes que ingresan en los

servicios quirúrgicos para someterse a una intervención, que es el grupo con mayor susceptibilidad a la supresión del tratamiento debido al periodo de ayuno quirúrgico. La implantación del protocolo es limitada en consumo de recursos tanto materiales como personales y mantiene la eficacia a lo largo del tiempo, motivos por lo que es exportable a cualquier centro asistencial que reciba este tipo de pacientes.

El protocolo diseñado consta de alertas informáticas que permiten la identificación de los pacientes en el momento del ingreso. La difusión e implantación del mismo, aunque realizada en todos los servicios quirúrgicos, ha implicado especialmente a los profesionales del Servicio de Anestesia; de esta forma, se ha asegurado que todos los pacientes eran valorados reduciéndose, además el número de facultativos responsables. Se incluyen en el protocolo las recomendaciones básicas de la literatura en la administración del tratamiento, así como un protocolo de sustitución farmacológica transdérmica de los tratamientos sintomáticos habituales en la enfermedad de Parkinson y parkinsonismos a dosis equivalente con el fin de no interrumpir la estimulación dopaminérgica a pesar del ayuno.

Las variables se han comparado con un grupo control de pacientes con parkinsonismo ingresados para ser sometidos a intervención quirúrgica en un periodo anterior a la implantación del protocolo.

Este protocolo de intervención mediante sustitución terapéutica se ha asociado a una reducción significativa de la estancia media hospitalaria. También ha demostrado su seguridad debido a que la sustitución farmacológica no se ha asociado a un incremento de complicaciones. Finalmente, su implantación se ha mantenido a lo largo del tiempo de estudio con escaso consumo de recursos.

ABSTRACT

Idiopathic Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease, which means that it affects a significant percentage of the population, especially those over 65 years of age. Patients that suffer the disease, involves an increase in mortality and morbidity compared to the general population, even in the early stages of the disease. The same occurs with the called parkinsonism, other mostly neurodegenerative entities with which Parkinson's disease shares clinical characteristics.

Symptomatic treatment of these entities entails a significant improvement in quality of life. However, as the disease progresses, treatment becomes more complex both in the type of drugs used and in the dosage. Irregularities in its administration or abandonment cause from a worsening of symptoms to serious situations that can compromise the life of the patient.

This situation is especially evident when the patient is admitted to a hospital, especially when the enteral route is compromised by other pathologies, since most of the symptomatic drugs follow this route of administration; situation that can be aggravated by the use of medication not indicated in these entities. A close relationship has been demonstrated between these variables and the worsening of functional capacity, increased morbidity, mortality or mean stay of these patients with Parkinson's disease or parkinsonism in relation to the general population.

Despite the recognition of these situations and the recommendations to avoid them, they have rarely materialized in the application of specific clinical protocols. and even less has its clinical utility been demonstrated. In other cases, even with some demonstrated clinical benefit, the significant consumption of both human and material resources hinders its generalized implementation in any center.

The hypothesis raised in this thesis is that the implementation of a replacement therapy protocol that includes the basic recommendations for the detection and control of

treatment of patients with Parkinsonism who must be subjected to fasting and, therefore, suspend symptomatic treatment, it is useful to improve the care of these patients. To do this, the group of patients admitted to surgical services to undergo an intervention was chosen which is the group with the greatest susceptibility to discontinuation of treatment due to the period of surgical fasting. The implantation of the protocol must be limited in consumption of both material and personal resources and maintains effectiveness over time, reasons why it is exportable to any healthcare center that receives this type of patient.

The designed protocol consists of computerized alerts that allow the identification of patients at the time of admission. Its dissemination and implementation, although it has been carried out in all surgical services, has especially implicated the professionals of the Anesthesia Service; in this way, it was ensured that all patients were assessed, reducing the number of responsible physicians. The protocol includes the basic recommendations of the literature on the administration of treatment, as well as a protocol for transdermal drug substitution of the usual symptomatic treatments in Parkinson's disease and parkinsonism at an equivalent dose in order not to interrupt dopaminergic stimulation to despite the fast.

The variables were compared with a control group of Parkinsonism patients admitted to undergo surgical intervention in a period prior to the implementation of the protocol.

This intervention protocol through therapeutic substitution has been associated with a significant reduction in the mean hospital stay. It has also been shown to be safe because drug substitution has not been associated with an increase in complications. Finally, its implementation has been maintained throughout the study time with little consumption of resources.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCION

1.1. EPIDEMIOLOGIA

La EPI es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente tras la enfermedad de Alzheimer. En países industrializados se cifra entre 0,3 y 1 % en individuos mayores de 65 años siendo menor en países asiáticos, Latinoamérica y África [1] cifrándose entre 0,3 y 1 % en individuos mayores de 65 años. Estudios epidemiológicos “door to door” en nuestro país, fundamentalmente el estudio NEDICES (Neurological Disorders in Central Spain) [2] y NEDISA (Neurological Disorders in Salamanca [3] y en otros dos trabajos realizados en áreas geográficas más reducidas[4] [5], podemos cifrar una prevalencia de la EPI entre 1,5 y 1,99 % en individuos mayores de 65 años o de 0,9 % en individuos mayores de 40 años. De acuerdo con los datos de población en Cataluña [6] a fecha de 1 de enero de 2018 nos daría una prevalencia de pacientes con EPI entre 21260 y 37378 por el último método.

La incidencia de nuevos casos de EPI ha sido menos estudiada [1] con importantes variaciones geográficas; de esta forma, la incidencia parece superior en Europa y Estados Unidos siendo inferior en Asia, África y Latinoamérica. Según estudios epidemiológicos en nuestro entorno (estudio NEDICES), la incidencia anual de EPI se cifra en 1,87 por cada 1000 habitantes mayores de 65 años [7]. Basándonos en los datos de población de Cataluña de IDESCAT [6], estimaciones en 1 de enero de 2018 y en los resultados de los estudios previos obtenemos una incidencia anual de 1.868 nuevos casos por 1000 habitantes mayores de 65 años en el caso de la enfermedad de Parkinson, suponiendo 3096 nuevos casos anuales

1.2. CARACTERÍSTICAS CLINICAS

Su diagnóstico es clínico basándose en la presencia de los síntomas motores cardinales de la enfermedad y la ausencia de otros síntomas y signos atípicos conformando los

criterios diagnósticos del Banco de Tejidos Neurológicos de Londres descritos en 1992 [8] y recientemente revisados [9]. Estos síntomas son debidos a la pérdida de las células dopaminérgicas de la sustancia nigra mesencefálica y la consiguiente denervación estriatal. Puede presentar también otros síntomas no motores, incluso más frecuentes que los motores y muchas veces de inicio más precoz que los motores [10] [11] [12] [13] [14]. Algunos de ellos también son debidos a pérdida o disfunción de células dopaminérgicas como la hiposmia mientras que otros son debidos a afectación de otros grupos neuronales con diferentes neurotransmisores como los síntomas disautonómicos, depresión o demencia [10] [11] [12].

1.3. TRATAMIENTO

Inicialmente, la EPI se caracteriza por una excelente respuesta motora al tratamiento sintomático con levodopa o agonistas dopaminérgicos. La administración de dosis única de fármacos de vida media larga o una o dos dosis diarias de levodopa producen una respuesta clínica estable y mantenida durante todo el día [15]. A medida que progresa la enfermedad, se producen cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que modifican la respuesta al tratamiento, apareciendo las complicaciones de la levoterapia crónica [16] [17] [18] [19].

Esta situación obliga a iniciar nuevas estrategias terapéuticas como fragmentación de la dosis, utilización de fármacos de vida media larga o modificadores del catabolismo de los mismos, con el fin de prolongar más la respuesta terapéutica [20] [21]. Esto supone una mayor complejidad del tratamiento de la EP con mayor número de dosis diarias (hasta 11 de media) y tipo de fármacos utilizados (entre 1 y 7) [22] y con una importancia cada vez mayor de los horarios y regularidad de la administración. Todo ello también tiene su influencia negativa en la adherencia al tratamiento [23]. La presencia de signos no motores con diferentes tratamientos incrementa la complejidad del mismo [13] [24]. El mayor número de fármacos utilizados en el tratamiento sintomático de la EP supone un incremento del riesgo de efectos secundarios y de interacciones farmacológicas con otros tratamientos. Este aspecto es especialmente importante en aquellas situaciones en las que el paciente debe ser sometido a ayuno por procesos intercurrentes, intervenciones quirúrgicas o procesos diagnósticos [25].

Son múltiples las posibles interacciones farmacológicas en la EPI. Es conocida la posibilidad de empeoramiento de los síntomas parkinsonianos con el uso de determinados fármacos, siendo los más frecuentes los antipsicóticos, así como antieméticos y procinéticos (bloqueo de receptores D2 dopaminérgicos post sinápticos), y en menor medida algunos antagonistas del calcio, anticomiciales y antiarrítmico [26] [27] [28] [29] [30]. La frecuencia de utilización de fármacos contraindicados en pacientes con EP ha sido ampliamente estudiada en algunos ámbitos concretos como en los pacientes ingresados donde pueden alcanzar hasta el 40 % de ellos en los diferentes estudios [31] [32] [33]; menos datos se disponen en pacientes ambulatorios [34]. Esta situación es especialmente relevante en los casos en que se precisa tratamiento de los síntomas psicóticos de la enfermedad.; en estos casos, se acepta como fármacos antipsicóticos más seguros la clozapina y la quetiapina, aunque no todos los estudios han demostrado eficacia, mientras que no se consideran indicados los llamados típicos y la olanzapina, aripiprazol o risperidona entre los atípicos [35] [36] [37] [38] [39]. Mención especial merece el tratamiento agudo de síntomas psicóticos en los que se precisa administración parenteral, siendo el aripiprazol el que puede mostrar un perfil más adecuado [39].

Existen otras interacciones farmacológicas que no se deben a bloqueo directo de los receptores dopaminérgicos como las producidas por modificaciones en el proceso de absorción intestinal, ya sea por trastornos de la motilidad intestinal, frecuente en la EPI [40] o bien por efecto de la administración conjunta de otros fármacos como el sulfato ferroso [41] o el efecto de la vitamina B6 [42].

Por último, hay que destacar también la posible interacción de algunos fármacos usados en la EPI con otros fármacos, especialmente los relacionados con actividad serotoninérgica. Aunque los fármacos con efecto serotoninérgico no están formalmente contraindicados en los pacientes con enfermedad de Parkinson, muchos de ellos reciben tratamiento crónico con inhibidores de la monoamino oxidasa B (IMAO B) (rasagilina, anteriormente selegilina) con el consiguiente incremento del riesgo de desarrollar un síndrome serotoninérgico; los principales grupos farmacológicos con efecto serotoninérgico son los inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos, analgésicos derivados morfínicos o antimigrañosos [43].

Por otra parte, el incremento de la complejidad del tratamiento supone una relación inversa con su cumplimiento. La relación entre la reducción de frecuencia de prescripción y el incremento de la adherencia ha sido demostrada en múltiples enfermedades [44] incluida la EPI. La falta de cumplimiento tiene una relación directa con un empeoramiento del control de los síntomas [45] y en casos extremos, con la aparición de síndrome por privación aguda de estimulación dopaminérgica similar al síndrome neuroléptico maligno [46] [47]. También, y especialmente en fases avanzadas, con incremento de las fluctuaciones motoras o trastornos psiquiátricos por incremento de la dosis [48]. Este síndrome puede llegar a aparecer incluso en casos menos evolucionados tratados únicamente con agonistas dopaminérgicos [49]. Aunque el cálculo de la prevalencia de la falta de adherencia depende del método de medición utilizado [48] [50] [51], puede situarse entre el 12 -25 % en los estudios más conservadores [23] [52] hasta el 50 % o incluso superior [48] [50] [51] [53].

Esto supone un incremento de los costes sanitarios respecto a los cumplidores [51] [54] [55] incluso considerando la reducción de los costes farmacológicos por falta de consumo [55]; este incremento de costes respecto a los cumplidores se basa fundamentalmente en el aumento de las hospitalizaciones, consultas a departamentos de urgencias, visitas de facultativos o asistencias a domicilio [52] [55].

Las causas de la falta de adherencia son múltiples, algunas dependientes del paciente y sus cuidadores [56], pero otras dependientes de la falta de concreción de las prescripciones o del desconocimiento de algunos facultativos sobre las mismas [57]. Además del número de tomas al día como principal factor relacionado con la falta de adherencia [48] [53] otros factores relacionados con el paciente son la edad más avanzada o el menor tiempo del diagnóstico de la enfermedad [53], aunque en algunos estudios son los pacientes más jóvenes los que muestran menor adherencia [51]. También la presencia de comorbilidades como el trastorno gastrointestinal o depresión [53], sexo masculino, enfermedad más avanzada y edad avanzada, nivel educacional previo y presencia de deterioro cognitivo [56] [58].

Existen múltiples intentos de mejorar la adherencia al tratamiento en la EPI, (y otras enfermedades crónicas), especialmente en fases más avanzadas con incremento de la complejidad, desde intervenciones en la toma de decisiones sobre el tratamiento por

parte del paciente y especialmente el cuidador [59] [60], diseño de aplicaciones móviles como apoyo de la adherencia [61] [62] o supervisión de la adherencia por parte de los farmacéuticos [63] [64]. Sin embargo, una reciente revisión muestra que no todas las acciones consiguen mejorar la adherencia a tratamientos crónicos en pacientes de edad y que, aunque algunos consiguen mejorar esta adherencia, no todos se traducen en mejoría del estado de salud [65] [66] habiéndose encontrado resultados más consistentes en el uso de aplicaciones móviles en diferentes enfermedades crónicas [67]. Por otro lado, no todos los estudios consiguen demostrar que una mejoría de la adherencia supone una reducción de los costes sanitarios [51].

1.4. PARKINSONISMO E INGRESO HOSPITALARIO

La complejidad del tratamiento de la EPI ocasiona, como hemos visto, importantes problemas durante la evolución de la enfermedad; esta situación puede ser especialmente importante cuando el paciente con EPI ingresa en un centro hospitalario planteando importantes retos a los facultativos responsables; las pautas de administración son extremadamente variables y alejadas de la forma de prescripción habitual; los sistemas de alerta informáticos de interacción farmacológica no suelen incluir los fármacos utilizados en la EPI dada la escasa proporción de estos pacientes ingresados en relación con otras patologías; habitualmente, los fármacos utilizados en la EPI no suelen encontrarse en los stocks hospitalarios [68]. Ya en épocas inmediatamente posteriores a la aparición de la levodopa crece el interés por los pacientes con EPI que deben ser intervenidos quirúrgicamente, especialmente por las complicaciones pulmonares relacionadas con la reducción de la movilidad por disminución de los fármacos [69] [70] [71] [72], [73] [74]. Algunos autores llaman la atención sobre el efecto deletéreo de la supresión del tratamiento con levodopa o sobre la administración de fármacos contraindicados en la aparición del deterioro de los pacientes ingresados pendientes de intervención y que se aconsejan que sea tenido en cuenta por los anestesiólogos [75], aunque los primeros trabajos sobre pacientes con EPI ingresados e intervenidos centraron su interés en los resultados de estas intervenciones en la EPI

más que en el tratamiento y comorbilidad [76] [77] [78], incluso discutiendo la indicación o no de la intervención en estos pacientes [76] [77].

Los primeros estudios sobre la corrección del seguimiento del tratamiento durante un ingreso hospitalario son desalentadores; algunas pequeñas revisiones muestran que hasta un 74 % de los pacientes presentan retrasos u omisión del tratamiento [79]; incluso, este primer trabajo ya plantea la posible relación entre la alteración del tratamiento y efectos secundarios para los pacientes o secuelas clínicas que aparecen hasta en un 60 % de los que sufren estas irregularidades [79]; otros datos son mejores, retraso en un 46 % pero hasta en un 30 % se omiten tres o más dosis [80]. La situación no es exclusiva de los centros hospitalarios de pacientes agudos; en centros de larga estancia o residencias hasta un 42 % de los pacientes con parkinsonismo se encontraban infra tratados y, de ellos, el 62 % mejoran tras corregir el tratamiento [81]. También llama la atención que, en un porcentaje muy importante de pacientes, 75 %, no se llega a recoger la posología habitual que recibe el paciente en su domicilio; aunque un 60 % de los pacientes son visitados por un especialista [80]. A pesar de la opinión general sobre la existencia de problemas en la administración de la medicación anti parkinsoniana durante el ingreso hospitalario [82] los estudios sistemáticos han sido más tardíos. La frecuencia de alteración del tratamiento anti parkinsoniano durante un ingreso hospitalario se cifra entre el 20 y el 50 % de los casos [31] [83] [84] [85] [86]. En los puntos más extremos se sitúan irregularidades en hasta el 70 y 80 % de los casos [31] aunque estas diferencias pueden justificarse, en parte, por la definición de irregularidad utilizada. Además, cabe destacar que entre un 2 % y 10 % de los casos, la medicación se suspende durante el ingreso hospitalario [31] [84] [87]. Esto supone que, prácticamente el 90 % de los pacientes pueden sufrir alguna irregularidad en la administración del tratamiento durante el ingreso [88]. Si se considera que la dosis total de levodopa, se produce una reducción de la misma en un 51 % de los casos [31]. Curiosamente, algunos trabajos no muestran diferencias en el grado de incumplimiento entre salas convencionales o neurológicas, o incluso entre servicios quirúrgicos y no quirúrgicos [33]. Evidentemente, estos problemas en la medicación no son exclusivos de los pacientes con EPI o parkinsonismo. Prácticamente un 6 % de los pacientes hospitalizados o bien un 5,7 % de todas las dosis administradas presentan errores; de estos errores, prácticamente la mitad se producen en el momento de la administración

del tratamiento, en el 22,1 % se omite la dosis y el 34,5 % de administra a la hora errónea [89]; en otras patologías como pacientes infectados por VIH ingresados, la proporción de irregularidades en el tratamiento antirretroviral, alcanza el 35 % de los casos, de ellos un 69 % fue la suspensión, [90]. Lo que llama la atención es la frecuencia con que se producen en los pacientes con parkinsonismo.

La posibilidad de usar medicación no indicada despertó un interés precoz especialmente en pacientes quirúrgicos sometidos a anestesia [72] [73] [91]. Así se descartó el uso de halotano por el riesgo de incremento de la sensibilidad cardiovascular a las catecolaminas asociado a levodopa [72] [73] [91] que se sustituye por Propofol con cierto efecto dopaminérgico con lo que debe tenerse precaución por el riesgo de incremento de las discinesias [92] [93] [94]. Otros fármacos a tener en cuenta son los IMAOB, frecuentes en la EPI, ya que presentan interacciones especialmente con halotano o analgésicos opioides que pueden desarrollar cuadros de agitación, fiebre y rigidez [91] [93]. También la percepción del uso frecuente de medicación contraindicada en pacientes con EPI hospitalizados es común [82]. Los estudios cifran este porcentaje entre el 15 y el 30 % [31] [32] [84] [86] [87] [95] e incluso hasta el 42 % [96]; los fármacos más frecuentes los neurolépticos seguidos por los antieméticos [84] [87]. Estudios más optimistas cifran su uso únicamente en un 9 % de los ingresos [85]. En situaciones concretas, como centros de larga estancia donde es común el uso de neurolépticos por la frecuencia de síntomas psicóticos, hasta en un 60 % de los casos se usan fármacos no indicados [38]. Pocos estudios inciden en la distribución de estas prescripciones; son más frecuentes en servicios de psiquiatría (16.1 %) seguidos por servicios médicos (7.5 %), quirúrgicos (6.1 %) o neurológicos (0.8 %) [97].

La percepción de los facultativos sobre estos hechos es clara. Diferentes encuestas demuestran que entre el 60 al 90 % de los centros consultados tienen la percepción de que los tratamientos no se administran de forma adecuada [82] [98].

Las causas pueden ser muy variadas. En algunos casos, la alteración del tratamiento anti parkinsoniano es debido a la imposibilidad de administración convencional de la medicación, ya sea por alteraciones en la deglución o por la necesidad de mantener el ayuno, especialmente en pacientes quirúrgicos. En el caso de la disfagia, existen alternativas como formulaciones dispersables de levodopa, administración mediante

sonda nasogástrica o duodenostomía [99] o administración subcutánea de apomorfina aunque normalmente requiere una preparación previa [25] [100] [101], lo que supone un cambio de principio activo y aumento de la complejidad; probablemente por ello, en estudios específicos sobre disfagia, aunque el porcentaje de pacientes con EPI es pequeño, en ninguno de ellos se utilizó esta opción terapéutica de cambio de principio activo sino que se optó por cambios de textura o presentación [102]; en otros estudios se desconocían las alternativas terapéuticas en situaciones concretas [79]. En el caso del ayuno, las alternativas han sido más escasas, limitándose a la vía subcutánea [25] [100] [101] hasta la aparición de la vía transdérmica con el agonista dopaminérgico rotigotina; este fármaco ha demostrado su seguridad tanto utilizado en periodo perioperatorio [103]) como sustituyendo la medicación dopaminérgica de forma rápida y a dosis equivalente [104] [105].

Pocos estudios se centran en las causas del retraso u omisión de dosis. En alguno de ellos, la principal causa es no disponer del fármaco en un 19 % de los casos, seguido por la negativa del paciente o la presencia de ayuno en un 11 % en cada caso [85]. Sin embargo, hay que considerar hechos como que hasta un 60 % de pacientes o cuidadores perciben desconocimiento por parte del personal sanitario de la importancia de los trastornos del movimiento y sus fluctuaciones en la EPI, o bien éstos no consideran la información de pacientes y cuidadores [57] [106].

También existe una percepción negativa sobre el conocimiento del tratamiento y sus interacciones. La información sobre el tratamiento es recogida de forma incorrecta por los facultativos [80]; entre el 40 y 70 % de encuestados no confían en el conocimiento general sobre fármacos contraindicados en la EPI o que pueden empeorar los síntomas al ser administrados [33] [79] [82] [98]. Por otra parte, frecuentemente las alertas informatizadas sobre interacciones farmacológicas no suelen incluir los fármacos utilizados en la EPI [68].

Los primeros trabajos sobre pacientes con EPI intervenidos, especialmente en traumatología y cirugía protésica, centraron su interés en los resultados de estas intervenciones o mortalidad a largo plazo en este grupo de pacientes más que en la comorbilidad de este grupo de pacientes [76] [77] [107] [108] [109] [110] [111] [112], tendencia observada incluso en trabajos más recientes [113] [114] [115] [116] [117] [118]

[119] [120]. Aun así, algunos de ellos ya reportaron una morbilidad elevada, alcanzando hasta el 35 % de los pacientes con fractura o prótesis de cadera [107] [110], con aparición de delirium en un 20 % de los casos, infecciones en un 12,5 % o trombosis venosa en un 8 %. Otros autores destacaron que el delirium en el postoperatorio aparecía hasta en un 60% de los casos frente al 9-14% habitual en grupos de población de edad similar [71]. Estos resultados contrastan con otros trabajos en los que la presencia de delirium se limita únicamente entre 2 y 5 % [110] [121] [122].

Tras los primeros estudios descriptivos, probablemente el primer estudio sistematizado es el de Pepper en 1999 en el que muestra un aumento del riesgo de complicaciones especialmente infecciosas respiratorias (incremento del riesgo casi 4 veces mayor que la población general) y urinarias así como de delirio en el post operatorio (2,5 veces la población general) [123]; datos similares a los primeros descriptivos, sin grupo comparativo, en el que predominan las complicaciones infecciosas (urinarias y respiratorias) y lesiones por decúbito [107]. Un estudio de Gerlach muestra complicaciones parecidas, aunque con proporciones diferentes, más próximas a los resultados de Golden, ya que la complicación más frecuente es el delirium que aparece en un 22 % de los ingresos [33]. También en pacientes ingresados por cualquier patología, Jorgensen demuestra que la presencia de EPI incrementa el riesgo de caídas intrahospitalarias (OR 1.17) aunque por detrás de otras patologías como la demencia (OR 2.34) o ictus (OR 1.63) [124]. Los estudios son difícilmente comparables entre si debido a las diferencias de la población estudiada, así como la definición de las complicaciones y la inclusión o no de complicaciones debidas a la propia enfermedad. De esta forma, en otros trabajos, la distribución de las complicaciones es diferente mostrando como más frecuente las complicaciones gastrointestinales [121] incluso por delante de las infecciosas.

En estudios descriptivos, la mortalidad de los pacientes con EPI ingresados, generalmente por causas infecciosas, oscila entre el 4 y 12 % [125] [126] [127] [128]) aunque cuando se consideran únicamente los pacientes que ingresan a consecuencia de su enfermedad de base, la mortalidad se reduce hasta el 2.5 % [127]. Alrededor del 5 % en ingresos por fracturas [129].

En pacientes exclusivamente quirúrgicos la frecuencia de complicaciones durante el ingreso de pacientes con EPI superaba el 30 %, especialmente las infecciones urinarias [110] [130] [131] [132], mientras que en otras descripciones se reducen a menos del 10 % [133]. Un estudio retrospectivo de casos y controles en pacientes con EPI sometidos a intervención quirúrgica demostró que, aunque el número de complicaciones totales no son diferentes, son más frecuentes las caídas durante la hospitalización respecto a la población general [134]. Posteriormente, otros estudios han demostrado un incremento de las complicaciones en los pacientes con EPI durante el ingreso, tanto en pacientes quirúrgicos generales [135] [136] como en pacientes ingresados por patologías concretas como pacientes traumatológicos exclusivamente [137], fracturas y prótesis de cadera [117] [122] [138] o patología vertebral [130] [139] [140] [141] [142] [143] [144]. En los trabajos que han encontrado diferencias significativas respecto a controles, el porcentaje de complicaciones en los pacientes quirúrgicos se sitúa alrededor del 10 % en el más conservador [130] hasta casi el 40 % [132] [144] y el 47 % [141], mientras que en el grupo control oscilan entre el 11 y 20 % [138] [141] [144], o incluso inferiores [130]. Las complicaciones más frecuentes suelen ser las infecciosas mencionadas en casi todos los trabajos [122] [136] [137] [140] [141] [145] predominando las infecciones urinarias en el 20 % de los pacientes [141] con una OR que oscila alrededor de 1.20 a 1.5 [122] [137] [145] y 2.8 [140]; o las respiratorias con OR entre 1.4 y 2.0 [136] [137] [122]. Otras complicaciones mencionadas frecuentemente son las caídas que afectan entre el 11 y 18 % de los pacientes [134] [141]; complicaciones neurológicas como la confusión con OR 1.6 [146] o incluso ictus con OR 1.4-1.7 [136] [137]; tromboembolismo pulmonar con OR 2.7 [136], aunque con una incidencia pequeña de 0.36 % en los pacientes con parkinsonismo, o episodios cardiovasculares destacando con OR 4.1 aunque en un estudio pequeño [140].

No todos los trabajos demuestran estas diferencias; [145] [146] o en intervenciones por prótesis de rodilla [147] [148] y por patología vertebral [149], o en pacientes con cirugía cardíaca [121]. no se encuentran diferencias significativas entre pacientes con EPI y controles; tampoco se observan diferencias en trabajos sobre fractura de cadera, aunque llama la atención la escasa morbilidad, que no alcanza más que el 3.4 % [150]; curiosamente en este trabajo con un total de 445 pacientes únicamente describen un episodio de confusión en pacientes con parkinsonismo y una infección urinaria en un

paciente sin parkinsonismo [150]. De forma significativa, el porcentaje de complicaciones en el trabajo de Enemark es elevado, incluso en el grupo control alcanzando hasta casi el 60 % [146]. Otros trabajos, aunque no demuestran un incremento de las complicaciones médicas, sí que observan un incremento de las complicaciones quirúrgicas como la aparición de hematomas [151].

Un reciente meta análisis, que incluye un buen número de los trabajos mencionados muestra que los pacientes con parkinsonismo que se someten a una artroplastia total tienen un riesgo mayor de presentar complicaciones médicas (OR 1.42) o quirúrgicas (OR 1.65), y especialmente infección (OR 2.49) [152]; sin embargo, en este estudio, se incluye la presencia de complicaciones hasta tres meses después de la cirugía.

La mortalidad intrahospitalaria que presentan los pacientes con EPI es variable dependiendo de la población estudiada y el motivo de ingreso. En ingresos generales oscila entre el 6 y 12 % [125] [127] [137] [153] reduciéndose hasta el 2.5 % cuando la causa de ingreso es la propia EPI [127]. En el primer estudio con controles en pacientes quirúrgicos se sitúa en 7.3 % [123] aunque en trabajos descriptivos se cifra desde el 3 % al 10 % en pacientes ingresados por fractura de cadera [107] [110]; mientras que, al analizar patologías concretas como patología vertebral, fractura de cadera o prótesis de rodilla, desciende hasta alrededor del 0.15-0.8 % [138] [143] [148] [149] o incluso llega a ser 0 % [144] [154]. Al compararlo con controles, algunos trabajos han mostrado un incremento de la mortalidad en los pacientes con EPI respecto a dichos controles, incluso alcanzando una OR desde 1.2 a 2.5 [139] [155]. Otros, sin embargo, no han encontrado diferencias significativas; el trabajo de Pepper encuentra una mortalidad mayor en el grupo con EPI 7.3 % frente a pacientes sin parkinsonismo, aunque la significación desaparece tras el análisis multivariante [123]; otros estudios negativos muestran una mortalidad muy baja en ambos grupos, alrededor entre 0,0 % y 0.5 % [130] [138] [144] [145] [149] [148] [154]. Incluso algunos trabajos muestran la situación inversa, mayor mortalidad en los pacientes sin parkinsonismo; Su estudia pacientes con sepsis encontrando una mortalidad mayor (14,1 %) en pacientes sin parkinsonismo frente a 7.2 % en los pacientes con EPI [156]); sin embargo, los pacientes sin parkinsonismo tienen una significativa mayor comorbilidad; por otra parte Jo en pacientes con neumonía también encuentra una menor mortalidad (OR 0.81) en el análisis multivariante, mientras que en el univariante, la mortalidad es mayor en los pacientes con EPI (14.8% frente

13.5 %) [157]. El mismo hallazgo describe Schroeter en pacientes con cirugía cardíaca, aunque, en este caso, la mortalidad está calculada en los primeros 30 días, no estrictamente intrahospitalaria, 8,5 % en controles frente a 2,3 % en pacientes con EPI [121].

Ya los primeros trabajos sobre la evolución de los pacientes con EPI hospitalizados evalúan la estancia media respecto al global de pacientes; Tan en 1998 muestra que la media de los pacientes generales es 7,8 días frente a los 11,7 de los pacientes con EPI [158]. Pepper en una extensa revisión afirma que la estancia media también es mayor en pacientes con EPI post quirúrgicos de 9,5 días a 11,7 días, incluso después del análisis multivariante [123]. La mayor parte de estudios posteriores han confirmado este aumento de la estancia media situado entre 1.1 y 1.7 veces respecto a los controles, tanto en poblaciones generales como específicamente quirúrgicas [117] [122] [123] [130] [135] [136] [138] [139] [141] [143] [144] [145] [148] [149] [150] [151] [154] [156] [157] [158] [159] [160]. Son escasos los estudios que no han encontrado este incremento en la estancia media [121] [153] [161] [162]. Este incremento de la estancia media se observa tanto en aquellos casos en los que se ha demostrado un incremento de la morbilidad hospitalaria [134] [136] [138] [143] [144] [154] como en aquellos en los que no existe incremento de la morbilidad [145] [148] [149] [150] o incluso en los que la mortalidad es superior en el grupo control [156] [157]; también se observa incluso en los pacientes con EPI juvenil [163]; la presencia de demencia incrementa la estancia media de los pacientes con EPI (18.6 vs 9.1 días en EPI sin demencia) y dicha estancia media es especialmente mayor cuando el ingreso es debido a problemas relacionados con la enfermedad (20.3 vs 11.6 días) [164]. También el meta análisis mencionado muestra un incremento de la estancia media de los pacientes con parkinsonismo [152].

A pesar de la gran evidencia de la influencia de la EPI (o parkinsonismos) en la mortalidad y en la duración de la estancia media hospitalaria, su presencia no se valora en los ajustes por comorbilidad utilizados en las comparaciones entre los diferentes centros o departamentos de las ratios estandarizadas de mortalidad hospitalaria; la comorbilidad sigue valorándose mediante el índice de Charlson que no se ha modificado desde su descripción en 1987 [165].

También los primeros trabajos descriptivos llamaron la atención sobre el elevado porcentaje de pacientes con EPI que son dados de alta a otro centro sanitario y no a domicilio, hasta en un 26 % de los casos [158]. La mayor parte de trabajos posteriores han confirmado este punto mostrando una reducción significativa del porcentaje de pacientes con EPI que son transferidos a domicilio respecto a la población control, oscilando entre el 53 % y 78 % de los pacientes con EPI y entre el 69 % y 87 % en los controles [134] [157] [159] [163]. La presencia de EPI se asocia a una OR de 4.9 o superior de no ser dado de alta a domicilio [130] [144]. Estos hallazgos se observan en estudios que no han mostrado un mayor riesgo de complicaciones peri quirúrgicas, mortalidad, incluso, estancia hospitalaria respecto a controles [121] [145]. Así, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca el 23.1 % de los pacientes con EPI son remitidos a otros centros hospitalarios frente a un 8.1 % de controles [121]. Sin embargo, el estudio de Bliemel et al. no ha mostrado diferencias en el porcentaje de pacientes dados de alta a domicilio [154].

Además de los datos objetivos sobre la repercusión de la EPI en un ingreso hospitalario, la percepción de los pacientes y cuidadores durante el ingreso hospitalario es de que se produce un empeoramiento clínico; ya algunos trabajos precoces, basados en encuestas en un número reducido de pacientes, apuntan el hecho que los pacientes con EPI sufren un empeoramiento motor durante su ingreso hospitalario [166]. Esta situación ha llevado a realizar comunicados públicos sobre esta situación tanto por parte de éstos (Hospital "made my mother worse". BBC News 2006) [167] como de los profesionales implicados (Parkinson's "worsens in hospital" BBC News 2006) [167]. Esta percepción ha sido cuantificada mediante encuestas en las que hasta el 50 % de los pacientes con EPI ingresados relatan deterioro funcional, incluso no recuperado en el momento del alta [33]. Un estudio prospectivo posterior del mismo autor confirmó que el 28 % de los pacientes ingresados presentaban empeoramiento motor en el momento del alta [83]. Una constante que se relaciona con el empeoramiento motor, además de las complicaciones fundamentalmente infecciosas, son los errores en la medicación que pueden alcanzar hasta el 40 % [33] [83] [166]. Estos datos contrastan con la situación general donde algunos estudios muestran que solo un 10 % de los errores en la medicación en la población general tiene algún efecto adverso, y de ellos el 17 % son debidos a interacciones farmacológicas [89].

Existe consenso sobre el incremento de las complicaciones en pacientes con EPI durante el ingreso hospitalario, así como un aumento de la estancia media, mortalidad y mayor frecuencia de alta a otros centros en lugar de domicilio. Asimismo, también es evidente la presencia de importantes irregularidades en la administración del tratamiento anti parkinsoniano durante la hospitalización. Es importante, plantear medidas de prevención, identificar si realmente existe una relación entre las irregularidades en el tratamiento durante el ingreso hospitalario y el incremento de la morbi mortalidad, aumento de la estancia media y destino al alta. Esta relación ya fue apuntada por los primeros trabajos basados en encuestas a pacientes y en pequeños trabajos prospectivos como hemos visto [33] [79] [83] [166]. Estudios más recientes muestran una relación significativa entre el retraso u omisión del tratamiento anti dopaminérgico y el uso de medicación contraindicada y el incremento de la estancia hospitalaria [84] [87]; y la mortalidad [87] [88] [125]. El uso de antipsicóticos no indicados supone un riesgo de incremento de mortalidad de 1.91 respecto a los que no los reciben, la administración de antieméticos supone un riesgo de 2.15, la omisión de dosis 1.92 mientras que la supresión completa del tratamiento es de 5.5; cualquiera de los factores anteriores se asocia con un incremento de la estancia media [87]. El estudio de Segal demuestra la relación entre la mortalidad y la reducción de la dosis de levodopa equivalente (LEED), además de la asociación con el cambio de destino al alta hospitalaria [88] [125]. A pesar de estos resultados, algún trabajo reciente no encuentra relación entre alteraciones del tratamiento y la mortalidad o duración del ingreso hospitalario [85].

En términos globales, los pacientes con EPI suponen un pequeño porcentaje de los ingresos totales en un Hospital, en torno a 0,7 % en los primeros estudios [158]. Sin embargo, la consulta a servicios de urgencia o ingresos hospitalarios son frecuentes en la EPI; en algunos estudios, hasta el 21 % de pacientes con EPI estudiados han consultado una vez a servicios de urgencias y hasta un 20 % han sido ingresados [168] [169]. La presencia de un ingreso incrementa el riesgo de sufrir un nuevo ingreso hospitalario hasta casi dos veces respecto a los que no lo presentan [170] [171]. Son varios los factores que se han relacionado con mayor riesgo de ingreso hospitalario tales como el sexo femenino, caídas frecuentes y comorbilidades [170], estadio de Hoehn y Yahr(H-Y) [168] o escaso índice de alfabetización sanitaria [58] aunque no el nivel socioeconómico [172]. La población con EPI tiene mayor índice de hospitalizaciones que

la población general comparable, hasta 1.4 veces [173] [174]. Ya se ha destacado, entre otros, la presencia de caídas como factor de riesgo de ingreso hospitalario; es conocido el mayor riesgo de los pacientes con EPI de presentar lesiones secundarias o fracturas a caídas [137] [175] [176] o daño cerebral traumático [177]; y también hay que tener en cuenta algunos factores presentes en pacientes con EPI que incrementan el riesgo de caídas, como el número de fármacos ingeridos al día, riesgo hasta 3.15 en pacientes que reciben cinco fármacos o más [178] [179]; o bien, el uso de fármacos con actividad anticolinérgica [180] [181] [182] que reciben prácticamente el 50 % de los pacientes con EPI [180] [181].

Desde el punto de vista económico, es evidente en la mayoría de trabajos que el coste de la atención de pacientes con EPI es superior a la población general; se observa un incremento de 1.4 veces en el coste de consultas a facultativos y hasta de 3 veces el coste farmacológico [174] [183]. Comparando el coste total con la población general corregido por comorbilidades, este asciende a entre 2 y 4 veces el de la población general [184] [185]. Dentro de estos costes, los ingresos hospitalarios suponen un apartado importante. Valorado en importe absoluto, dicho coste oscila entre 3400 y 4400 € (datos actualizados según inflación) [127] [155], pero lo más llamativo es que el coste del ingreso es superior en los pacientes con EPI respecto a los controles [136]. Este incremento de costes se mantiene cuando se analizan patologías concretas como procedimientos de fusión vertebral o implantación de prótesis [122] [138] [139] [144] [148] [149] [151] incluso sin que existan diferencias en la morbilidad o mortalidad durante el ingreso [148] [149]. En otros casos, la diferencia de costes desaparece una vez corregido por las variables de confusión [130]. Un meta análisis confirma este incremento de costes en pacientes con parkinsonismo [152].

1.5. MEDIDAS DE CONTROL

Dado el incremento de morbilidad y mortalidad de los ingresos hospitalarios de pacientes con EPI en relación, como se ha demostrado recientemente, con las irregularidades en

el tratamiento y control de estos pacientes durante el mismo, han sido múltiples las llamadas a tomar medidas de control.

Una de las primeras medidas a tomar sería prevenir la necesidad de estos ingresos; los ingresos relacionados con la propia enfermedad pueden reducirse si el seguimiento de la enfermedad se realiza por especialistas frente a generalistas; de esta forma, se reduce tanto la duración media del ingreso como la permanencia en centros de convalecencia [186] [187]. Otras medidas se han encaminado hacia la identificación de las causas de ingreso más frecuentes e implementar políticas de prevención, especialmente en síntomas no motores o la disfagia [188] [189] [190] [191] otro aspecto preventivo que ha demostrado su eficacia es el incremento de la adhesión al tratamiento [45] [52] [55].

Aunque el interés por la situación de los pacientes con EPI durante el ingreso hospitalario parece incrementarse a partir de las denuncias de los pacientes y cuidadores [167], ya desde el inicio del tratamiento con levodopa [192] [193] se cuestionó la importancia del mantenimiento del tratamiento para control de los síntomas y sus interacciones con anestésicos en pacientes quirúrgicos [73] [194]. Son los mismos pacientes y cuidadores los que perciben los principales problemas que ocurren durante el ingreso, retraso o supresión de dosis, desconocimiento de la enfermedad y sus fluctuaciones, uso de medicación contraindicada o no consideración de la información aportada por los propios pacientes y cuidadores [33] [57] [106] [166]; desconfianza que se extiende a otros servicios como los centros de larga estancia [195]. Esta percepción es compartida por los mismos profesionales [79] [80] [82] [98]. La recopilación de los principales puntos, retraso de la medicación, sustitución de fármacos, empeoramiento clínico, aparición de confusión o uso de terapias avanzadas [196] son recogidos en campañas de los pacientes sobre la importancia de estos puntos durante el ingreso. Entre ellas destacan campañas como "Get it on time", o "check list" informativos para los profesionales sobre los puntos más relevantes o "Going into Hospital" informando a los pacientes antes de su ingreso [Parkinson disease Society UK] [197].

Esta preocupación de los pacientes no queda reflejada en las medidas implantadas en los centros hospitalarios. Es evidente la escasa presencia de protocolos de consulta para pacientes con EPI ingresados, únicamente en dos centros de 60 consultados, y únicamente en el 11 % de los casos se implica al neurólogo en sus cuidados [198].

Encuestas realizadas a profesionales implicados en el cuidado de estos enfermos muestran un interés no muy elevado sobre el problema ya que únicamente son respondidas por el 19 % de ellos [98], aunque, en los que responden, el 50 % de los centros disponen de guías clínicas y hasta el 80 % tienen enfermería especializada [98]. Esta falta de interés se extiende a otros estamentos implicados en el control de estas patologías como los farmacéuticos; incluso en países donde es necesario acreditar una formación continuada para mantener la licencia, menos de un 20 % de farmacéuticos realizan la formación en patologías degenerativas como la EPI o similares [199]. Quizás el aspecto más relevante es la opinión sobre las medidas que podrían ser más útiles en el manejo de estos pacientes entre las que destaca la disponibilidad de enfermería (a pesar de que el 80 % de los encuestados disponen de ella), mecanismos de detección electrónica de los pacientes con EPI, guías clínicas y control de la medicación por los propios pacientes o cuidadores [98].

Muchos de los trabajos consisten, como hemos dicho, en recomendaciones basadas en experiencias personales o amplias revisiones [68] [200] [201] [202] [203] [204] [205]. Prácticamente todos ellos enfatizan los puntos clave, que son los que hemos descrito previamente, como son la administración del tratamiento y los horarios precisos, la utilización de medicación contraindicada y medidas generales para evitar las complicaciones más habituales como caídas o aspiración. Otros ponen énfasis en otros aspectos, también comentados, como el uso de medicación que puede agravar algunos aspectos como el delirium o la importancia emergente de las terapias no convencionales de la EPI y los problemas que pueden plantear en la práctica habitual, relacionadas o no con la enfermedad, como su manejo o la interferencia con otras exploraciones complementarias [203]. O bien, centran el problema en dos puntos fundamentales, consulta precoz y protocolo de sustitución farmacológica cuando es necesaria la suspensión de tratamiento oral [198]; aunque el segundo punto es fácilmente implementable en cualquier centro, el primero puede ser más difícil ya que requiere mayor consumo de recursos. Sin embargo, en la mayoría de ocasiones no se ha estudiado la eficacia de estas recomendaciones [206].

La presencia de la enfermería especializada es una de las medidas más demandadas por los facultativos encuestados sobre posibles mejoras [98]. Su importancia fue reconocida de forma temprana, especialmente en los pacientes quirúrgicos, incidiendo

en los aspectos fundamentales tanto de formación y conocimiento de la enfermedad, complicaciones y tratamiento, así como los aspectos fundamentales en la administración del tratamiento en los horarios adecuados y evitar fármacos contraindicados [194]. Su presencia se considera en las guías clínicas de control de la EPI (NICE 2006) [207]. Aunque presente en muchos centros, no siempre participa en el cuidado de estos enfermos cuando se encuentran en otras unidades [199] sino formando parte de las Unidades de Trastornos del Movimiento. Revisiones recientes sobre el papel de enfermería siguen describiendo los puntos fundamentales, aunque no se estudia el impacto de dicha atención en el estado de los pacientes [208] o no han demostrado un impacto positivo en la reducción de ingresos hospitalarios [209].

Muchos de los artículos insisten en la necesidad de comunicar con el paciente y obtener la información de la medicación y especialmente el horario de administración [98] [196] [202] [201], y algunos de ellos sobre la importancia de aportar la medicación ante la posibilidad de que no se disponga en el centro [196]. Un estudio muestra la ausencia de empeoramiento motor en el grupo de pacientes que controlan su propia medicación frente a los cuidados convencionales, aunque sin relación con la presencia de complicaciones [83]. Sin embargo, esta medida parece poco habitual ya que en algunos estudios apenas el 5 % de los pacientes lo realizan [210] o bien esta medida no está considerada dentro de la práctica habitual [211]. En otros casos, son los propios pacientes los que no están convencidos de la eficacia de esta medida que es valorada como importante por menos del 50 % de pacientes en una pequeña muestra [212].

También se ha destacado la necesidad de formación del personal facultativo [79] [82] [98] en lo que se insiste en las principales guías de recomendaciones [201] [202], especialmente generando guías concretas para mejorar el conocimiento de la enfermedad por parte de facultativos no especialistas [213]. Aunque parece una medida lógica e intuitiva, no existen trabajos que demuestren el impacto de medidas de información o formación. Un estudio centrado en personal de enfermería demuestra el impacto positivo de un programa específico de formación en EPI, tratamiento y complicaciones en el conocimiento de la enfermedad, aunque no se estudia su relación con datos clínicos o de práctica habitual [211]. Programas de formación e información en centros de larga estancia también han demostrado un efecto positivo en el conocimiento de la enfermedad y sus síntomas [214]; incluso, este mejor conocimiento se traduce,

según los autores, en una mejoría en los cuidados de los pacientes; curiosamente, la mejoría abarca desde aspectos como calidad de vida hasta cognitivos e incluso motores, en una muestra pequeña de pacientes [214]. Recientemente, algún artículo a valorado la eficacia de programas de formación de personal trabajo sobre los errores y retrasos en la medicación en un pequeño grupo de pacientes [86]; aunque demuestran una reducción significativa de los errores en el tratamiento (curiosamente no consideran error la omisión de dosis por ayuno o la administración de fármacos anti dopaminérgicos) del 22.5 % al 9.3 %, ninguno de los parámetros clínicos muestra diferencias significativas tales como estancia media o porcentaje de complicaciones durante el ingreso [86].

El uso de alertas informáticas, tanto utilizadas en la detección de los pacientes como el uso en interacciones farmacológicas, es otra de las medidas recomendadas habitualmente [98] [198] [201] [202], aunque escasamente implantadas, entre un 10 y 25 % de los centros [98] [198]. En el primer caso, la eficacia dependerá de la exactitud de codificación, considerándose que los errores pueden significar hasta el 27 % de los casos [215]; en otros casos, la alerta va dirigida al propio especialista para favorecer su participación [216]. El impacto de la alerta informática en el segundo supuesto, interacciones farmacológicas, sí que ha sido estudiado; a pesar de la información sobre la interacción, hasta en un 73 % de los casos se continua con la misma prescripción, incluyendo los servicios neurológicos y neuroquirúrgicos donde se continua en un 66 % de los casos [97]. Estos resultados contrastan con trabajos más recientes que demuestran un impacto positivo en la prevención de errores en la medicación con el uso de alertas informáticas, concretamente en la reducción de la prescripción de medicación contraindicada (de 42.5 % a 17.5 %) aunque no en la corrección tiempo de administración de las dosis [96]; sin embargo, a pesar de los resultados, este trabajo no ha demostrado una mejoría en el control de los pacientes valorado por la presencia de complicaciones o la estancia media que no muestran diferencias significativas [96].

Aunque la consulta precoz a neurología es una medida comúnmente recomendada [201] no siempre se ha demostrado su eficacia. Gerlach no encuentra diferencias entre la asistencia en un departamento de neurología o en otros en relación con el deterioro motor de los pacientes durante el ingreso o la frecuencia de errores en la medicación [33] [83] a diferencia de lo que ocurre en otras patologías como los pacientes geriátricos en los que la atención en una unidad especializada supone una reducción de las

complicaciones y duración del ingreso [217]. La presencia de consulta a neurología (realizada únicamente en 24,5 % de los casos) no supuso ningún cambio positivo en la administración del tratamiento a tiempo o en el uso de medicación contraindicada [84]. Hou encuentra, sin embargo, una reducción en la irregularidad en el tratamiento en relación con la consulta a neurología; sin embargo, incluso en estos casos, la diferencia alcanza únicamente el 7 %, aunque significativa [31]. Solo un pequeño trabajo con reducido número de pacientes ingresados en unidades con formación especializada, aunque no neurólogos, muestra una mayor corrección en la administración del tratamiento y reducción de la estancia media [212]; aun así, un 20 % de las dosis son omitidas, y un retraso en el 50 %, no siendo ambos grupos comparables entre sí.

Un problema importante lo constituyen los pacientes quirúrgicos en los que, habitualmente, deben suspenderse los tratamientos de forma obligada. Desde el inicio de la levodopa se recomendaba la suspensión del tratamiento con levodopa días antes de la intervención con el fin de prevenir efectos secundarios especialmente cardiovasculares [73] [74]. La evidencia del incremento de los síntomas extrapiramidales en estas situaciones supuso un cambio de actitud intentado prolongar al máximo el tratamiento previo a la intervención y reintroducirlo precozmente tras la finalización [72] [73] [75] [92] [94] [101] [201] [218] [219] [220] [221]; incluso se llega a recomendar su administración peri operativa, en casos de anestesia regional, si reaparecen los síntomas [218] o bien utilizar anestesia regional cuando sea posible con el objeto de mantener la vía oral [92] [93] [218]. En casos de deterioro, inicialmente se aconsejó la administración perioperatoria de levodopa endovenosa limitada por aparición de importantes efectos secundarios debido a la ausencia de inhibidores de la dopa descarboxilasa de administración endovenosa [101] [222] [223] o el uso de agonistas dopaminérgicos como el lisuride mediante bomba de perfusión también limitado por los importantes trastornos psiquiátricos que provoca [224]; menos efectos secundarios, aunque no exento de ellos, se consiguió con la administración de apomorfina subcutánea en administración continua como tratamiento sustitutivo [100] [101] [225] [226]; habitualmente, el uso de apomorfina requiere premedicación con domperidona para prevenir su efecto emetizante; en algunos casos se ha propuesto la administración de domperidona rectal para evitar su efecto durante la intervención, aunque esto no evita la preparación previa [226] lo que supone que sea poco útil en casos de intervención no programada. Otros métodos propuestos

ha sido la administración de levodopa mediante sonda nasogástrica o duodenostomía, incluso demostrando la mejoría de las condiciones clínicas del paciente [99], o amantadina mediante infusión endovenosa [227] .

La aparición de rotigotina de administración transdérmica supone una nueva vía de sustitución farmacológica. Algunos estudios han demostrado la seguridad de su administración en el periodo perioperatorio [103]. Recogida la recomendación en prácticamente todas las guías generales [94] [202] [205] [221] [228] algunos trabajos plantean algoritmos para sustitución farmacológica [94] [200] [229]; incluso se valora el alto grado de aceptación de estos protocolos de sustitución por parte de los anestesiistas y neurólogos implicados, así como los escasos efectos secundarios atribuibles al fármaco [229]. Sin embargo, no aparecen en otras guías tan tardías como 2015 [201]; o bien, incluso tras su aparición y aduciendo posibles problemas de absorción transdérmica por fenómenos hemodinámicos durante la intervención, se propone la administración de amantadina endovenosa [227] [230], incluso demostrando la respuesta motora, aunque se trata de un trabajo con escaso número de pacientes, con una dosis estándar a todos ellos sin tener en cuenta el tratamiento previo [230].

Por otra parte, los cuidados intraoperatorios han sido bien definidos; de esta manera, no se recomienda el uso de halotano por el riesgo de incremento de la sensibilidad cardiovascular a las catecolaminas asociado a levodopa [72] [73] mientras que el Propofol por su efecto dopaminérgico puede incrementar las discinesias [92] [93] [94], o dificultando la cirugía de trastornos del movimiento por la mejoría sintomática sobre algunos síntomas como el temblor [231]. Otros fármacos muy tenidos en cuenta son los IMAO y las interacciones especialmente con halotano o analgésicos opioides ante la posibilidad de desarrollar cuadros de agitación, fiebre y rigidez [93].

Por último, aunque dentro de las recomendaciones a los pacientes y cuidadores se encuentra la responsabilización del manejo de dispositivos de terapias avanzadas [196] no todas las guías recogen indicaciones sobre los mismos, habiendo recibido menor atención en la literatura [232]; especialmente sobre el manejo de dispositivos implantables de estimulación cerebral profunda (ECP) que exige su desconexión durante un procedimiento quirúrgico con el uso de electrocauterización por el posible daño al dispositivo y al paciente [94] [205]. Esta situación es especialmente importante también

por la aparición de un síndrome similar al neuroléptico maligno o rigidez-hiperpirexia, generalmente por agotamiento de los dispositivos o por necesidad de extracción de los mismos por infección del sistema, con interrupción de la ECP, especialmente en subtálamo [233] [234] [235]; en ocasiones con consecuencias fatales [233]. En los casos graves, se requiere la reintroducción de la ECP ya que suele ser insuficiente el tratamiento médico. La fisiopatología del mismo es desconocida postulándose entre ellos un incremento de la neurodegeneración con ausencia de receptores postsinápticos [233] o mecanismos de transmisión dopaminérgica activados por la estimulación eléctrica e independientes de la estimulación farmacológica [235].

Como vemos, la mayor parte de medidas recomendadas y analizadas posteriormente incluyen aspectos parciales del tratamiento de estos pacientes siendo muy escasos los trabajos que estudian el impacto directo en dicha atención.

Prácticamente, todos los trabajos hacen referencia a la EPI. Sin embargo, los signos clínicos que definen el parkinsonismo también pueden aparecer en un amplio espectro de enfermedades neurodegenerativas [236] [237] [238], los denominados parkinsonismos atípicos, y en otros procesos potencialmente reversibles como el parkinsonismo inducido por fármacos [27] [239] o no degenerativas como las lesiones vasculares [237]. Estas entidades neurodegenerativas pueden suponer hasta el 10 % de los parkinsonismos [240]. Las diferencias clínicas entre las diferentes entidades son bien conocidas [237] y constituyen las denominadas “red flag” de ayuda en el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos [8] [9] [240]; con este fin se han definido criterios diagnósticos en cada una de estas entidades que incluyen la demencia por cuerpos de Lewy (DCL) [241], atrofia multisistema (AMS) [242], parálisis supranuclear progresiva (PSP) [243] o degeneración cortico basal (DCB) [244], utilizados para incrementar la precisión diagnóstica clínica. Uno de los principales criterios clínicos diagnósticos de la EPI es la respuesta a la levodopa (además de a otros agonistas de los receptores dopaminérgicos); los parkinsonismos atípicos también pueden presentar una respuesta parcial a la misma, siendo el fármaco sintomático más utilizado [240] [245]. Hasta un tercio de las MSA pueden presentar respuesta, aunque parcial, a la levodopa [246]; menos evidencia existe en otras entidades como la PSP, en las que se utiliza frecuentemente levodopa en las formas clínicas más semejantes a la EPI, aunque con escaso beneficio clínico [236] [240]. En el caso de la DCB o en la PSP, estudios

retrospectivos muestran una eficacia sintomática mínima en aproximadamente la mitad de los casos [247] [248]. El parkinsonismo en la DCL suele tener mejor respuesta a la levodopa, aunque puede exacerbar otras sintomatologías [240]. Sin embargo, estas recomendaciones poseen escaso nivel de evidencia [238]. Clásicamente también se ha negado un efecto sintomático de la levodopa en el parkinsonismo vascular; aunque algunos estudios han demostrado una respuesta sintomática, significativa en algunos pacientes [249]; esta respuesta puede encontrarse entre un 20 y 40 % de los casos [250], demostrado en estudios post mortem que descartan la presencia de patología degenerativa concomitante [251]. Al contrario de lo que ocurre en la EPI, la aparición de complicaciones de la levoterapia crónica en estas entidades es escaso [236] [247] [251]. También es menor el tiempo en que la levodopa mantiene su beneficio clínico [248] [250]. Sin embargo, al compartir esta respuesta (aunque de diferente intensidad) también comparten todos aquellos problemas que la supresión de la misma puede acarrear en relación con la intensificación o modificación de los síntomas de la enfermedad. En este sentido, el uso de medicación con efecto anti parkinsoniano también puede exacerbar los síntomas motores en los parkinsonismos no idiopáticos [28] [29] [30] [241] [252]; situación especialmente significativa en la DCL donde la susceptibilidad a los fármacos anti dopaminérgicos es una característica clínica [241] [252]. Incluso se han descrito casos de rigidez-hiperpirexia secundarios a abandono de estimulación dopaminérgica en estos parkinsonismos [253].

1.6. PARKINSONISMOS

Al igual que ocurre con la EPI, los parkinsonismos suponen un incremento de la mortalidad respecto a la población general, aunque mayor que en el caso de la EPI alcanzando hasta 3.3 veces la población general, frente al 1.6 de la EPI [254].

También son escasos los trabajos sobre el diagnóstico de ingreso de los diferentes parkinsonismos formados mayoritariamente por la EPI en más de 80 % siendo el resto de diagnósticos formados minoritario, vascular 2.2 %, farmacológico 4.3 % siendo el resto de diagnósticos (MSA, DCB o PSP) alrededor del 1 % [216] y también sobre la

morbilidad o mortalidad de los mismos; curiosamente, el estudio de Jo muestra una mortalidad inferior en los parkinsonismos respecto a la población general [157].

Por todas estas características junto con la imprecisión en la codificación [215] es importante la inclusión de pacientes calificados como parkinsonismo y no únicamente como EPI en los protocolos asistenciales.

El objetivo que se plantea es demostrar la eficacia de un protocolo de optimización y sustitución terapéutica en pacientes con parkinsonismo ingresados en servicios quirúrgicos. El protocolo incluye además las principales recomendaciones, así como de una estrategia de implantación generalizable en cualquier centro hospitalario, con el menor consumo de recursos posibles y sostenido en el tiempo.

2. JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

Como se ha observado en la literatura, es habitual el deterioro motor de los pacientes con EPI y parkinsonismos durante su ingreso hospitalario, así como un incremento de estancia media, morbilidad y mortalidad comparado con la población general. Este deterioro se ha demostrado relacionado con la propia enfermedad y especialmente con las irregularidades en el tratamiento que reciben los pacientes. Esta evidencia es compartida también en las opiniones de los pacientes y sus cuidadores.

Una vez reconocidos los problemas y demostrada su relación con el peor pronóstico de los pacientes, se han planteado múltiples recomendaciones con el fin de evitar el deterioro. Aunque la mayor parte de trabajos coinciden en las recomendaciones fundamentales son escasos los trabajos que han intentado demostrar su repercusión en la mejoría funcional de los pacientes. Estos estudios no siempre han demostrado su eficacia, o bien, aun demostrando su eficacia, las medidas se han asociado a un importante consumo de recursos que dificulta su implantación en otros centros. Por lo tanto, cabe considerar que la asistencia de pacientes con parkinsonismo ingresados en un centro hospitalario por patologías diferentes a su enfermedad de base no puede considerarse resuelta ni establecida.

La situación funcional de los pacientes con EPI o parkinsonismos que deben someterse a una intervención quirúrgica es especialmente dependiente de la correcta administración del tratamiento y estos pacientes están expuestos a los importantes riesgos que supone su omisión.

Dado que estos pacientes pueden ser atendidos en diferentes centros con distintos niveles asistenciales, se precisa un protocolo de actuación que no solo incluya las recomendaciones habituales de control y tratamiento, sino que demuestre su racionalidad en el consumo de recursos de forma que sea exportable a cualquier centro hospitalario que atienda a pacientes quirúrgicos con parkinsonismo.

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

La primera hipótesis de la presente tesis es que la implantación de un protocolo de terapia sustitutiva en pacientes con EPI o parkinsonismo sometidos a una intervención quirúrgica mejora el control clínico. Este mejor control clínico de los pacientes ingresados permite corregir las diferencias en tiempo de ingreso o morbi mortalidad de los pacientes con parkinsonismo respecto a los controles.

La segunda hipótesis es que la implantación del protocolo es segura y tiene escaso impacto en consumo de recursos materiales y personales, pudiendo ser utilizado en cualquier centro hospitalario en el que ingresen pacientes con EPI o parkinsonismo para ser sometidos a intervención quirúrgica, independientemente de la complejidad estructural o de personal del mismo

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL:

Demostrar la utilidad clínica en el tratamiento de pacientes con EPI y parkinsonismo ingresados para someterse a una intervención quirúrgica de un protocolo de optimización y sustitución terapéutica sobre la morbilidad, mortalidad, duración del ingreso hospitalario y destino al alta.

4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

4.2.1. Demostrar la seguridad en la implantación del protocolo

4.2.2. Identificar las variables relacionadas con el cumplimiento del protocolo

4.2.3. Demostrar la continuidad en la aplicación del protocolo a lo largo del tiempo del estudio

5. MÉTODOS

5. MÉTODOS

5.1. DEL OBJETIVO PRINCIPAL

Demostrar la utilidad clínica en el tratamiento de pacientes con EPI y parkinsonismos ingresados para someterse a una intervención quirúrgica de un protocolo de optimización y sustitución terapéutica sobre la morbilidad, mortalidad, duración del ingreso hospitalario y destino al alta.

5.1.1. DISEÑO E IMPLANTACION DEL PROTOCOLO

Desarrollo e implantación de un protocolo de optimización y sustitución terapéutica de los pacientes con EPI sometidos a intervención quirúrgica durante el ingreso hospitalario

5.1.2. TIPO DE ESTUDIO:

Estudio observacional analítico de casos y controles.

5.1.3. POBLACION:

Grupo de casos. Pacientes afectos de EPI o parkinsonismo sometidos a intervención quirúrgica en nuestro centro ingresados desde el mes de enero de 2011 hasta diciembre de 2014

Grupo control. Pacientes con EPI o parkinsonismo sometidos a intervención quirúrgica en nuestro centro y que ingresaron previamente a la implantación del protocolo entre enero de 2009 diciembre en que se inició la historia clínica

informatizada, y diciembre de 2010. El acceso a datos clínicos en formato digital y uniforme permitía el análisis homogéneo de revisión de los entre ambos periodos del estudio.

5.1.4. PERIODO DE ESTUDIO

Durante el año 2010 se redactó el protocolo de actuación ante un paciente con enfermedad de Parkinson de forma consensuada con el Servicio de Anestesiología y Servicio de Neurología de nuestro Centro. Una vez aprobado por ambos servicios y tras presentación en Sesión Clínica fue sometido a la aprobación por parte del Comité de Ética de nuestro Centro y su publicación en la página web de la Institución en el apartado de protocolos clínicos, accesible desde cualquier terminal de ordenador del Hospital. Asimismo, se procedió a implantar el sistema de alertas informáticas en colaboración con el Servicio de Informática y Farmacia Hospitalaria de nuestro Centro

IDENTIFICACION DE LOS PACIENTES INGRESADOS EN SERVICIOS QUIRÚRGICOS

Los pacientes con EPI ingresados en los periodos temporales analizados se identificaron por el Servicio de Documentación Clínica a partir de los datos del informe de alta de los pacientes en los que constaba como diagnóstico codificado el de EPI o parkinsonismo secundario. Estos diagnósticos corresponden a los códigos CIE-9 332.0 (332.0/1 y 332.0/2) [255].

En todos estos casos, se procedió a la revisión de las historias clínicas y de la prescripción electrónica correspondiente a cada paciente y cada episodio de ingreso hospitalario.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

En cada caso se registraron las variables demográficas de los pacientes, edad, sexo e índice de comorbilidad mediante la escala de Charlson. La comorbilidad de los pacientes se valoró como variable continua, mediante el valor del índice de Charlson en el momento del ingreso, o dicotomizada mediante intervalos menor o igual a 3 y mayor de 4

CARACTERÍSTICAS DEL PARKINSONISMO

Los datos sobre las características del parkinsonismo se obtuvieron a partir de los datos de la historia clínica correspondientes a los controles neurológicos en cada paciente. Las principales variables recogidas fueron:

- Tiempo de evolución del parkinsonismo desde su diagnóstico
- Diagnósticos del parkinsonismo considerando la EPI, parkinsonismos secundarios (farmacológico o vascular), otras sinucleinopatías (AMS, DCL) y otros parkinsonismos (PSP o indeterminado)
- Seguimiento del paciente considerando los provenientes de consulta externa de nuestro propio centro o bien de otras consultas neurológicas externas.
- Características del parkinsonismo mediante la última puntuación en la subescala motora de la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) parte III () utilizada habitualmente en la cuantificación de la sintomatología extrapiramidal de la EPI; y la puntuación de la escala de H-Y utilizada habitualmente en la evaluación global de la gravedad de los pacientes con EPI clasificándolos en cinco estadios (I-V)
- Tratamiento previo del parkinsonismo en el momento del ingreso hospitalario. Se determinó el tipo de fármaco, así como la dosis que recibía el paciente previamente al ingreso. Asimismo, se determinó la LEED en cada caso a partir de los valores de conversión habitualmente utilizados [256] [257]. Se valoró el uso de levodopa (tanto en formulación estándar como formulación de liberación retardada), agonistas dopaminérgicos (rotigotina, pramipexol, ropinirol y otros), inhibidores de la catecol orto metil transferasa (ICOMT), IMAO B, amantadina, anticolinérgicos, apomorfina subcutánea y terapias avanzadas de la EPI (cirugía funcional o bombas de perfusión apomorfina o duodopa)
- Complicaciones de la evolución del parkinsonismo

- Presencia de complicaciones de la levoterapia crónica definidas específicamente por su neurólogo habitual en los cursos clínicos o por la presencia de descripción de sintomatología sugestiva en la historia clínica de acuerdo con las definiciones habituales: fluctuaciones motoras (deterioro fin de dosis, OFF matutino o discinesias) [16]
- Presencia de trastorno psiquiátrico, definido en la historia clínica por su neurólogo habitual, consulta de psiquiatría o uso de medicación antidepresiva o antipsicótica. No se consideró la presencia de trastorno psiquiátrico en el caso de uso aislado de benzodiazepinas si no constaba un diagnóstico concreto
- Presencia de deterioro cognitivo, definido como diagnóstico específico del neurólogo habitual, a partir de los resultados de un estudio neuropsicológico o por el uso de medicación anticolinesterásica

CARACTERÍSTICAS DEL INGRESO HOSPITALARIO

- Diagnóstico del ingreso hospitalario, clasificado de acuerdo con la especialidad médico-quirúrgica responsable del ingreso. De esta forma, se clasificó el diagnóstico como médico (considerando que el paciente fue intervenido durante el ingreso a consecuencia de su patología), traumatológico, cirugía general, neurocirugía y otras especialidades quirúrgicas (que incluyen urología, ginecología, cirugía vascular, oftalmología u otorrinolaringología fundamentalmente). A efectos comparativos, los diagnósticos de ingreso de los pacientes se valoraron mediante los CDM (Categorías Diagnósticas Mayores de la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-9) [255].
- Modo de ingreso, como ingreso programado a partir de consulta externa o ingreso urgente a través del Servicio de Urgencias de nuestro Centro
- Destino tras la intervención quirúrgica, a sala de Hospitalización convencional o ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). No se consideró como UCI el tiempo de ingreso en Reanimación postquirúrgica inmediata.
- Duración del ingreso en UCI en los casos en que se produjo, expresado en días.

- Presencia de un periodo de ayuno peri quirúrgico y su duración expresado en horas.
- Supresión del tratamiento sintomático anti parkinsoniano en el periodo peri quirúrgico y su duración expresado en horas. No se consideró supresión si se permitió al paciente la ingesta de la última dosis antes de la intervención (aun en presencia de ayuno) o el tratamiento fue sustituido por rotigotina siguiendo las recomendaciones del protocolo.
- Supresión del tratamiento anti parkinsoniano fuera del periodo peri quirúrgica inmediata, durante su estancia hospitalaria y a pesar de haber sido reintroducida la vía oral.
- Presencia de reposo y su duración, expresado en días, durante el periodo post quirúrgico.
- Condiciones clínicas durante el ingreso

Utilización de sonda nasogástrica durante el ingreso

Nutrición parenteral

- Uso de medicación contraindicada en pacientes con parkinsonismo. Consideramos fármacos contraindicados aquellos cuyo uso puede exacerbar la sintomatología extrapiramidal de los pacientes por efecto directo sobre los receptores dopaminérgicos reconocidos habitualmente [26] [27]. Los más frecuentes son los antipsicóticos, así como antieméticos y procinéticos; también se han descrito en relación con algunos antagonistas del calcio (flunarizina, cinarizina) y anticomiciales como el valproato. También consideramos fármacos contraindicados aquellos casos en los que se produce una interacción farmacológica significativa entre la medicación anti parkinsoniana y su uso; fundamentalmente, este grupo lo conforman el ondansetron y similares utilizados conjuntamente con apomorfina [258] o los analgésicos derivados de los mórficos y su uso concomitante con IMAO B superiores a las dosis recomendadas por ficha técnica [259] . El uso de fármacos contraindicados se ha expresado
 - De forma cualitativa según su uso o no

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

- Grupo farmacológico utilizado valorado como antiemético, neuroléptico, analgésicos mórficos y otros (que incluyen fármacos menos frecuentes como los mencionados previamente)
- Número de fármacos contraindicados usados en cada paciente durante el ingreso
- Complicaciones durante el ingreso hospitalario. Consideramos como complicación cualquier evento clínico de aparición durante el ingreso hospitalario no previsible en el desarrollo del curso clínico habitual en relación con la patología de cada paciente. Las complicaciones se han agrupado en peri quirúrgica, médica, infecciosa, psiquiátrica o varias si se presentaron de forma conjunta en el mismo paciente.
- Duración del ingreso hospitalario expresado en días
- Destino al alta ya fuera a domicilio o bien a centro de convalecencia, traslado a otro centro hospitalario para proseguir asistencia, fallecimiento u otros (centro socio sanitario crónico, otro centro asistencial no englobado en los previos)
- Peso Medio Relativo (PMR). Permite comparar los grupos de pacientes no únicamente en relación al diagnóstico que motiva el ingreso y procedimientos realizados sino también en cuanto a las complicaciones y o comorbilidades. Para ello consideramos los Grupos Relacionados de Diagnóstico (GRD) que permite clasificar grupos de pacientes homogéneos en cuanto al consumo de recursos con un diagnóstico similar) de cada episodio y específicamente el peso relativo de este episodio en cuanto al consumo de recursos necesarios para su tratamiento en relación al conjunto de pacientes hospitalizados. Estos datos se obtuvieron a partir de los datos recogidos de todos los pacientes ingresados en los hospitales del sistema nacional de salud y que son enviados al Ministerio por decisión del Consejo Interterritorial de Sanidad en 1987. Son lo que se conoce como Conjunto Mínimo Básico de Datos [260]. Son fundamentalmente, la edad y sexo, motivo del alta hospitalaria, diagnóstico principal, intervenciones o procedimientos y diagnósticos secundarios. Los últimos tres datos deben estar clasificados según el sistema de CIE-9 [255]

VARIABLES CLÍNICAS RELACIONADAS CON EL OBJETIVO PRINCIPAL: Las principales variables clínicas relacionadas con el objetivo principal son el tiempo de ingreso hospitalario y destino al alta, tiempo de ayuno, tiempo de reposo, tiempo sin tratamiento médico sintomático del parkinsonismo, mantenimiento del tratamiento anti parkinsoniano durante el ingreso hospitalario, presencia de complicaciones y complicaciones psiquiátricas y uso de medicación contraindicada.

DESCRIPCIÓN DEL PROTOCOLO

El protocolo consiste en la identificación de los pacientes con EPI o parkinsonismo que reciben medicación sintomática por vía oral y que van a ser intervenidos en los diferentes servicios quirúrgicos y sometidos a ayuno. Se propone un método de sustitución del tratamiento por vía oral por administración de rotigotina por vía transdérmica a dosis equivalentes. Además, enumera las medidas básicas tratamiento en estos pacientes.

Todos los pacientes son visitados antes de la intervención el Servicio de Anestesia. Por ello, se ha considerado de especial importancia la sensibilización sobre el protocolo y la instauración del mismo en los miembros de dicho Servicio.

La identificación de los pacientes se realizó a partir de la creación de alertas informáticas. A partir de 2010, se instauró la historia clínica informatizada mediante el sistema SAP; desde este momento, todos los pacientes debían tener el diagnóstico principal codificado de acuerdo con la CIE 9 (actualmente CIE-10), con los códigos correspondientes 332.0/1 en la EPI y 332.0/2 en el caso de los parkinsonismos secundarios.

Se creó una alerta informática vinculada a estos diagnósticos de manera que, en el momento de abrir la historia, se identifica al paciente como afecto de EPI o parkinsonismo mediante una ventana emergente con la siguiente información

Paciente diagnosticado de enfermedad de Parkinson o Parkinsonismo

Puede consultar el Protocolo completo del Manejo del Paciente con Enfermedad de Parkinson o parkinsonismo durante el ingreso hospitalario en la Intranet del Hospital.

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

http://mnqt.cpd1.grupics.intranet/arees_asistencial/atencio_medica/serveis_medics/neurologia/index.html

Como vemos, en la alerta informatizada aparece la referencia al protocolo completo que puede consultarse desde cualquier punto del hospital.

Tras la instauración de la prescripción electrónica mediante el sistema SILICON, se creó una nueva alerta informática ligada a la prescripción de cualquier fármaco utilizado en la EPI o parkinsonismo disponible en Farmacia. En la pantalla de prescripción aparecen las siguientes recomendaciones:

- 1.- Compruebe que el paciente padece una enfermedad de Parkinson o parkinsonismo*
- 2.- Asegúrese que el paciente recibe el tratamiento a sus dosis y horarios habituales, aunque no coincidan con el patrón de administración hospitalario*
- 3.- Administre la medicación separada de la ingesta, especialmente en dietas ricas en proteínas*
- 4.- Puede consultar el Protocolo completo del Manejo del Paciente con Enfermedad de Parkinson o parkinsonismo durante el ingreso hospitalario en la Intranet del Hospital*

http://mnqt.cpd1.grupics.intranet/arees_asistencial/atencio_medica/serveis_medics/neurologia/index.html

También en la alerta de Farmacia aparece la dirección para la consulta, en caso necesario, del protocolo completo. Mediante la alerta informatizada de Farmacia se pretendió identificar los pacientes, generalmente procedentes de otros centros, y que no tenían codificado el diagnóstico

El desarrollo del sistema de prescripción informatizada no permitió la creación de alertas de interacciones farmacológicas por lo que las recomendaciones sobre el uso de posibles fármacos no indicados se especificaron en el texto del protocolo.

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Tras la identificación de los pacientes con parkinsonismo, la primera parte del protocolo consiste en recomendaciones generales sobre la enfermedad y sobre el tratamiento. Las principales recomendaciones son:

Obtención de la historia farmacológica del paciente

Prescripción de los fármacos a las dosis y horarios habituales del paciente

Iniciar el tratamiento lo antes posible

Evitar la suspensión del tratamiento anti parkinsoniano sintomático. Sustitución farmacológica según protocolo en los casos necesarios

Advertencia sobre el uso de fármacos contraindicados. Descripción de los más frecuentes

Tras la identificación de los pacientes, el protocolo consiste en la sustitución de la medicación oral del paciente por administración del agonista rotigotina por vía transdérmica a dosis equivalentes. La sustitución sea indicada y calculada por parte del Servicio de Anestesia en el momento de la valoración pre operatoria o bien tras consulta con Neurología. Para el cálculo de la dosis total de agonista rotigotina se valoraron únicamente el tratamiento con levodopa: Sinemet®, Madopar®, Stalevo® y gel de levodopa duodopa®. o agonistas dopaminérgicos: bromocriptina Parlodel®, pergolide Pharken®, pramipexol Mirapexin®, ropirinol Requip®, apomorfina ApoGo/Apo PEN® Apomorfina Archimedes®. No se consideró otros tratamientos como anticolinérgicos: trihexifenidil Artane®, biperideno Akineton® ICOMT: tolcapone Tasmar®, entacapone Comtan® o I MAO B: selegilina Plurimen®, rasagilina Azilect®.

Las tablas de conversión se obtuvieron a partir de las revisiones de Thobois y Tomlinson [256] [257]. En el protocolo aparece la tabla con los fármacos sustituibles junto con el factor de conversión aplicable. Asimismo, se dispone de una tabla Excel en la que se introduce la dosis de cada uno de los fármacos sustituibles y apareciendo la dosis total equivalente de rotigotina.

Tabla 1: Tabla de conversión de fármacos anti parkinsonianos en rotigotina (mg)

DOSIS FÁRMACO	FACTOR CONVERSION	ROTIGOTINA

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Levodopa	<i>(dosis en mg) X 0,033</i>	<i>mg rotigotina</i>
Levodopa retardada	<i>(dosis en mg) X 0,025</i>	<i>mg rotigotina</i>
Duodopa	<i>(perfusión mg/hora x horas día de perfusión) x 0,037</i>	<i>mg rotigotina</i>
Ropirinol	<i>(dosis en mg) X 0.667</i>	<i>mg rotigotina</i>
Pergolide	<i>(dosis en mg) X 0.333</i>	<i>mg rotigotina</i>
Pramipexol (sal)	<i>(dosis en mg) X 3.333</i>	<i>mg rotigotina</i>
Bromocriptina	<i>(dosis en mg) X 0,333</i>	<i>mg rotigotina</i>
Lisuride	<i>(dosis en mg) X 3.333</i>	<i>mg rotigotina</i>
Cabergolina	<i>(dosis en mg) X 2,222</i>	<i>mg rotigotina</i>
Apomorfina pen subcutánea	<i>(dosis en mg al día) X 0.333</i>	<i>mg rotigotina</i>
Apomorfina bomba perfusión	<i>(perfusión mg/hora x horas día de perfusión)) X 0.333</i>	<i>mg rotigotina</i>
Rotigotina	<i>(dosis en mg) X 1</i>	<i>mg rotigotina</i>
DOSIS TOTAL		

De acuerdo con la ficha técnica del producto, la dosis máxima de rotigotina recomendada es de 16 mg al día. El estudio inicial de eficacia de rotigotina en monoterapia en pacientes con EPI inicial demostró la eficacia y seguridad de la misma hasta dosis de 18 mg [261] ; estudios posteriores han confirmado la seguridad y tolerabilidad de dosis elevadas hasta 18 mg [262] o incluso 24 mg [263] [264]. La administración de dosis superiores a la recomendada por ficha técnica se valora de forma individual de acuerdo con la situación clínica del paciente aconsejándose contacto con Unidad de Trastornos del Movimiento o Neurólogo de Guardia.

A partir de las dosis medias utilizadas en los primeros pacientes, se ideó un método más sencillo de cálculo a partir de los fármacos e intervalos de dosis más habituales (**Figura 1**). La dosis de rotigotina se obtiene proyectando ambos hasta su coincidencia en la casilla (**Figura 2**).

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Figura 1: Tabla de conversión de fármacos anti parkinsonianos en rotigotina por intervalos

		PRAMIPEXOL < 1,05 mg	PRAMIPEXOL 1,05-2,1 mg	PRAMIPEXOL >2,1 mg	ROPINIROL 12-16 mg	ROPINIROL 16-24 mg
		ROPINIROL < 8 mg		ROPINIROL 8-12 mg		
		4 mg	6 mg	8 mg	10 mg	14 mg
LEVODOPA < 300 mg	8 mg	10 mg	12 mg	16 mg	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)
LEVODOPA 300-600 mg	12 mg	14 mg	16 mg	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)
LEVODOPA >600 MG	16 mg	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)

Figura 2: Tabla de conversión de fármacos anti parkinsonianos en rotigotina por intervalos

		PRAMIPEXOL < 1,05 mg	PRAMIPEXOL 1,05-2,1 mg	PRAMIPEXOL >2,1 mg	ROPINIROL 12-16 mg	ROPINIROL 16-24 mg
		ROPINIROL < 8 mg		ROPINIROL 8-12 mg		
		4 mg	6 mg	8 mg	10 mg	14 mg



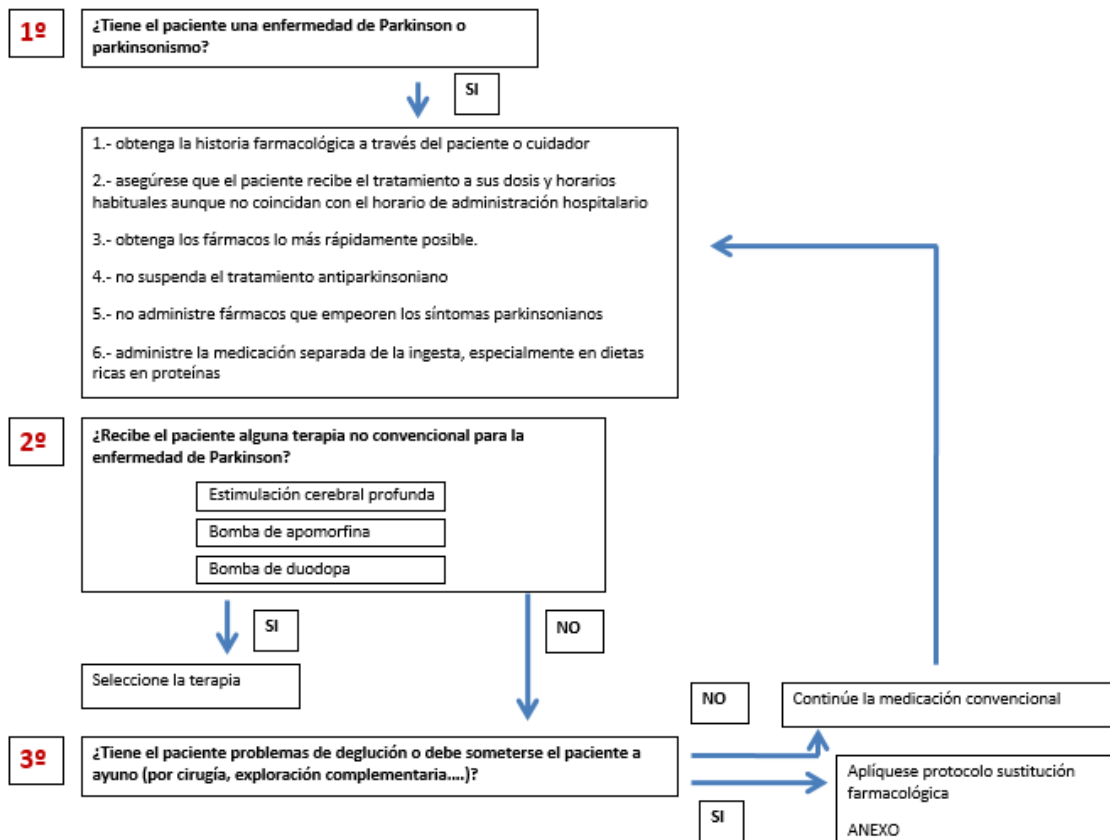
Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

LEVODOPA < 300 mg	8 mg	10 mg	12 mg	16 mg	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)
LEVODOPA 300-600 mg	12 mg	14 mg	16 mg	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)
LEVODOPA >600 MG	16 mg	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)

Un punto escasamente tratado en las guías es el manejo de los dispositivos de terapias avanzadas (ECP o bombas de perfusión) El protocolo consta de algoritmos terapéuticos en relación con cada una de las posibles terapias y las pautas a seguir en relación con la propia intervención, necesidad de ayuno o uso de otras herramientas diagnosticas o terapéuticas (**Figura 3**). Estos algoritmos, se complementan con una guía de uso de cada uno de los sistemas disponibles en el momento de su redacción. En la imagen se observa el algoritmo de tratamiento general y a continuación el correspondiente a la ECP (**Figura 4**).

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

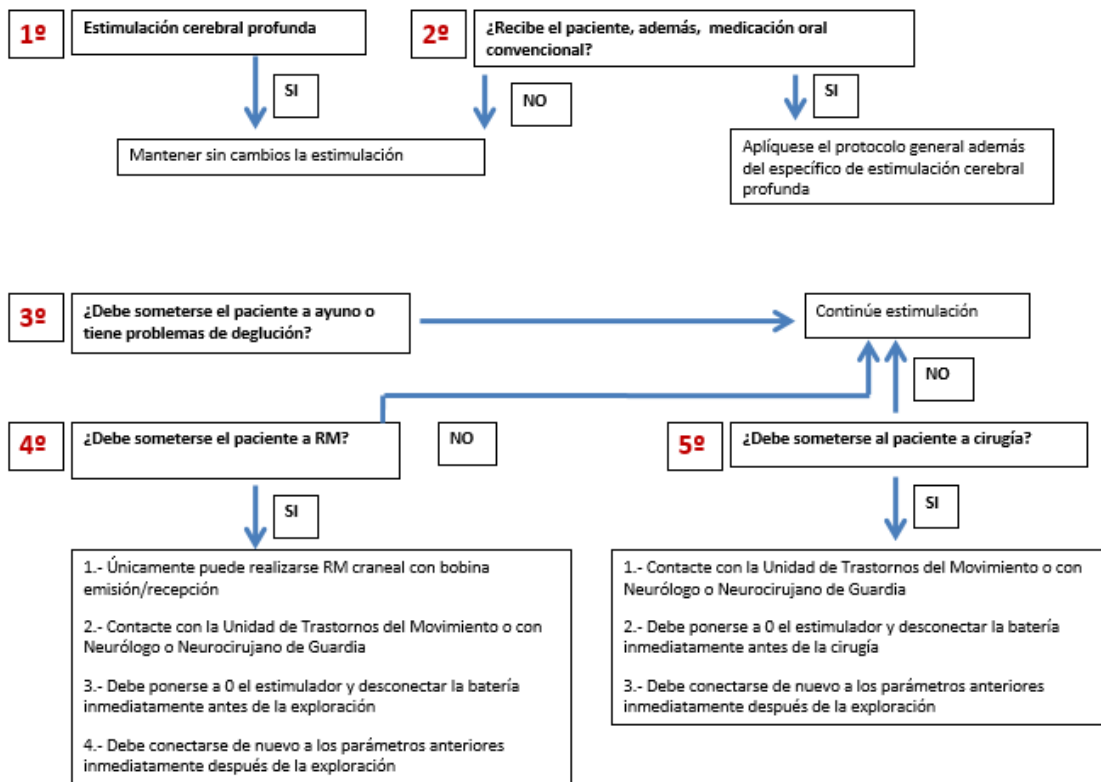
Figura 3: Algoritmo terapéutico general



A continuación, se muestra el algoritmo correspondiente a ECP; el protocolo dispone, asimismo, de algoritmos correspondientes a las diferentes bombas de perfusión.

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Figura 4: Algoritmo terapéutico en estimulación cerebral profunda



El protocolo completo se muestra en el **ANEXO 1**. El manejo de cada uno de los dispositivos de terapias se muestra en protocolo complementario al que puede accederse a través de la intranet del hospital o bien en la dirección www.ics.gencat.cat/3clics/main.php?page=GuiaPage&idGuia=813&idEsp=12 de acceso abierto (**ANEXO 2**).

Una vez revisado y aceptado el protocolo se realizó la divulgación del mismo mediante sesiones en el Servicio de Anestesia y Reanimación que son los facultativos encargados de la revisión pre anestésica de todos los pacientes que van a ser sometidos a cirugía. Asimismo, se realizaron sesiones informativas en los diferentes servicios quirúrgicos del Centro.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Germans Trias i Pujol en mayo de 2010. Ref. CEIC EO-10-036. Se realizó difusión del protocolo asistencial entre los equipos quirúrgicos, así como en el Servicio de Anestesia y Reanimación de nuestro Centro.

5.2. DEL OBJETIVO SECUNDARIO 1

Demostrar la seguridad en la implantación del protocolo asistencial

5.2.1. TIPO DE ESTUDIO:

Estudio observacional analítico de casos y controles.

5.2.2. POBLACION:

Grupo de casos. Pacientes afectos de EPI o parkinsonismo sometidos a intervención quirúrgica en nuestro centro y que presentaron complicaciones psiquiátricas durante el mismo, y que fueron ingresados desde el momento de la implantación del protocolo de tratamiento, enero de 2011, hasta diciembre de 2014

Grupo control. Pacientes con EPI o parkinsonismo sometidos a intervención quirúrgica en nuestro centro que no presentaron complicaciones psiquiátricas durante su ingreso hospitalario y que ingresaron desde la implantación del protocolo, enero de 2011, hasta diciembre de 2014.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

Las variables utilizadas relacionadas con las características demográficas, del parkinsonismo o del ingreso hospitalario fueron las mismas definidas en la metodología correspondiente al Objetivo principal

5.3. DEL OBJETIVO SECUNDARIO 2

Identificar las variables relacionadas con el cumplimiento del protocolo.

5.3.1. TIPO DE ESTUDIO:

Estudio observacional de casos y controles

5.3.2. POBLACION:

Se analizó el grupo de pacientes ingresados en el periodo post protocolo que abarca desde enero de 2011 hasta diciembre de 2014.

Grupo de casos: Pacientes que siguieron el protocolo considerando como tales aquellos en los que se administró tratamiento sustitutivo con rotigotina

Grupo de controles: Pacientes en los que no se utilizó el tratamiento sustitutivo considerando, de esta forma, que no siguieron el protocolo

5.3.3. PERIODO DEL ESTUDIO

Se incluyeron todos los pacientes con EPI o parkinsonismo ingresados en los servicios quirúrgicos de nuestro centro desde el inicio del protocolo, enero de 2011 y la finalización del periodo de observación, diciembre 2014

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

Las variables utilizadas relacionadas con las características demográficas, del parkinsonismo o del ingreso hospitalario fueron las mismas definidas en la metodología correspondiente al Objetivo principal. Además, se valoró:

DESCRIPCION DE LA PRESCRIPCION DE ROTIGOTINA

En cada paciente en el que se aplicó el protocolo de sustitución farmacológica se valoró.

- Características demográficas
- Servicio implicado en la sustitución
- Dosis de rotigotina administrada, de forma global y en función del servicio implicado en la sustitución
- Tiempo de administración, de forma global y en relación con el servicio implicado en la sustitución
- Dosis de rotigotina calculada según el protocolo de sustitución farmacológica
- Porcentaje de rotigotina administrada en función de la dosis calculada por el protocolo, tanto globalmente como en relación con el servicio implicado en la aplicación del protocolo de sustitución farmacológica
- Corrección de la dosis administrada. Para ello, se definió como dosis administrada correcta, cuando:
 - La dosis calculada era superior a la recomendada por ficha técnica y se administró 16 mg como mínimo
 - Cuando la dosis calculada era inferior a la recomendada por ficha técnica y se administró una dosis inferior
- Se consideró, por lo tanto, como dosis incorrecta cuando
 - La dosis calculada era superior a la recomendada por ficha técnica y se administró una dosis inferior a 16 mg
 - La dosis calculada era inferior a la recomendada por ficha técnica y se administró una dosis igual o superior a 16 mg

Los resultados se valoraron globalmente y en función del servicio implicado

5.4. DEL OBJETIVO SECUNDARIO 3

Demostrar la continuidad en la aplicación del protocolo y su eficacia a lo largo del tiempo del estudio.

5.4.1. TIPO DE ESTUDIO:

Descriptivo

5.4.2. POBLACION:

Se revisaron los pacientes del periodo post instauración del protocolo que recibieron rotigotina en diferentes grupos de acuerdo con el año de ingreso hospitalario

5.4.3. PERIODO DEL ESTUDIO

Se incluyeron los pacientes afectos de EPI o parkinsonismo ingresados en los servicios quirúrgicos de nuestro centro desde el inicio de la implantación del protocolo, enero de 2011, hasta la finalización del periodo de observación, diciembre de 2014

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

USO DE ROTIGOTINA

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis descriptivo:

Se realizó un análisis descriptivo de las variables recogidas, tanto cualitativas como cuantitativas. Las variables cualitativas se analizaron mediante frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables cuantitativas se estudiaron a través de la media, desviación estándar, mediana, mínimo, máximo, intervalos de confianza al 95% (o percentil 25 - percentil 75) y N.º de casos válidos.

Análisis univariante:

Se analizaron las siguientes sub poblaciones en relación con el objeto de estudio:

- instauración vs no instauración del protocolo (independientemente de la fecha de ingreso del paciente)

-

Las comparaciones se realizaron mediante el test chi-cuadrado (o la prueba exacta de Fisher) para las variables cualitativas y el test t de Student (o el test U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica) para las variables son cuantitativas.

Análisis multivariante:

Para ello se preseleccionan aquellas variables que en el análisis bivariante proporcionan un p-valor <0.10.

El análisis se ha realizado con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 25

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Germans Trias i Pujol Ref. CEIC PL-15-070

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. OBJETIVO PRINCIPAL. PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON Y PARKINSONISMO.

Durante el periodo de estudio se identificaron 305 pacientes ingresados en los servicios quirúrgicos de nuestro centro con el diagnóstico de EPI o parkinsonismo. Del total de pacientes identificados, se excluyeron aquellos que ingresaron para tratamiento quirúrgico de su EPI o bien por procedimientos quirúrgicos derivados del mismo; de los pacientes excluidos, 96 correspondían a pacientes ingresados para implantación de estimulación cerebral profunda, 20 pacientes ingresaron para recambio del neuro estimulador por agotamiento del mismo y los 7 restantes ingresaron para revisión quirúrgica por malfuncionamiento o infección. De esta forma, se incluyeron definitivamente 209 pacientes en el estudio. La distribución a lo largo de los años del estudio se refleja en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Fecha de ingreso

	Pacientes Totales (n=305)	Porcentaje	Pacientes Seleccionados (n=209)	Porcentaje
2009	48	15,7	39	18,7 %
2010	36	11,8	28	13,4 %
2011	38	12,5	23	11,0 %
2012	57	18,7	36	17,2 %
2013	61	20,0	41	19,6 %
2014	65	21,3	42	20,1 %

Un total de 67 pacientes seleccionados pertenecían al grupo previo a la implantación del protocolo (32.1 %), y 142 al grupo posterior al inicio del protocolo (67.9 %).

6.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

La edad media de los pacientes fue de 75.3 años (rango 55-94 años) (IC₉₅= [74,39; 76,36]). La distribución por género mostró una leve predominancia en mujeres con 119 pacientes (56,9 %). La media del Índice comorbilidad de Charlson fue de 3.4 (rango 0-11) (IC₉₅= [3,11; 3,76]); por intervalos, 117, (56.0 %) presentaban un índice menor o igual a 3 y 92 (44.0 %) pacientes tenían un índice de Charlson superior a 3

No se observaron diferencias significativas entre los grupos pre y post protocolo en la edad media de los pacientes, puntuación media del Índice de Comorbilidad de Charlson o índice de Charlson 0-3.

Únicamente se observó una leve predominancia de mujeres en el grupo pre protocolo aunque en ambos grupos representaban mayoría, 68.7 % y 51.4 % respectivamente (p=0.019, test de Chi cuadrado). **Tabla 3**

Tabla 3: Características demográficas

VARIABLE	TOTAL Nº= 209	PRE PROTOCOLO Nº= 67	POST PROTOCOLO Nº= 142	p
Género				
Masculino	90 (43.1 %)	21 (31.3 %)	69 (48.6 %)	0.019
Femenino	119 (56.9 %)	46 (68.7 %)	73 (51.4 %)	
Edad media	75.3 años (SD 8.0) (rango 53-94)	74.2 años (SD 7.0) (rango 56-87)	75.8 años (SD 8.3) (rango 53-94)	0.160
I Charlson	3.4 (SD 2.4) (rango 0-11)	3.6 (SD 2.4) (rango 0-9)	3.4 (SD 2.3) (rango 0-11)	0.449
I Charlson				
0-3	117 (56.0 %)	36 (53.7 %)	81 (57.0 %)	0.653
>3	92 (44.0 %)	31 (46.3 %)	61 (43.0 %)	

6.1.2. CARACTERÍSTICAS DEL PARKINSONISMO AL INGRESO HOSPITALARIO.

La mayor parte de los pacientes seguían controles en nuestro propio centro, mientras que un tercio (35.4 %) de los ingresados seguían controles en otro centro. El diagnóstico más frecuente fue el de EPI en 162 pacientes (77,5 %) frente al de otros parkinsonismos en los 47 restantes (22.5 %); la distribución de cada tipo de parkinsonismo se refleja en la **tabla 3**. La duración media del parkinsonismo se desconocía en nueve casos, siendo la media en los conocidos de 6.2 años (rango 1-25 años) ($IC_{95} = [5.51; 6.91]$). La puntuación en la escala de H-Y en el momento del ingreso se conocía en 110 pacientes mientras que la puntuación de la escala UPDRS únicamente se obtuvo en 33 pacientes. Un total de 180 pacientes recibían tratamiento con levodopa (86.1 %), siendo la dosis media utilizada de 602.8 mg al día (rango 100 - 1600 mg al día) ($IC_{95} = [557.91; 647.63]$) y 73 pacientes (34.9 %) recibían tratamiento con agonistas dopaminérgicos, siendo el agonista más utilizado el pramipexol. Otros tratamientos presentes fueron IMAO en 28 casos (13.4 %), ICOMT en 30 (14.4 %) y amantadina en 7 (3.3 %). En cuanto a las terapias avanzadas, ningún paciente era portador de bomba de perfusión de duodopa, únicamente un paciente era tratado con bomba de apomorfina (0.5 %) mientras que 14 pacientes eran portadores de ECP (6.7 %). La media de LEED recibida fue de 656.0 mg al día (rango 0-1846 mg al día) ($IC_{95} = [602.51; 709.39]$).

La presencia de complicaciones de la levoterapia crónica se observó en 51, (31.5 %). La presencia de deterioro cognitivo se pudo determinar en la mayoría de pacientes; únicamente era desconocido en 2 (1,0 %). tenían deterioro cognitivo 69 pacientes (33.3 %) y antecedente de trastorno psiquiátrico, 58 pacientes (28.0 %).

No se observaron diferencias significativas entre los pacientes pertenecientes al grupo pre protocolo respecto a los pacientes del grupo post protocolo en ninguna de las variables correspondientes a las características del parkinsonismo (**tabla 4**).

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Tabla 4: Características clínicas basales anteriores al ingreso hospitalario

VARIABLE	GLOBAL Nº= 209	PRE PROTOCOLO Nº=67	POST PROTOCOLO Nº=142	P
Seguimiento				
Hospital	135 (64.6 %)	45 (67.2 %)	90 (63.4 %)	0.593
Otro centro	74 (35.4 %)	22 (32.8 %)	52 (36.6 %)	
Diagnóstico				n.a.
Idiopático	162 (77.5 %)	49 (73.1 %)	113 (79.6 %)	
Farmacológico	12 (5.7 %)	2 (3.0 %)	10 (7.0 %)	
AMS	3 (1.4 %)	1 (1.5 %)	2 (1.4 %)	
Vascular	12 (5.7 %)	5 (7.5 %)	7 (4.9 %)	
Otros	9 (4.3 %)	4 (6.0 %)	5 (3.5 %)	
DCL	11 (5.3 %)	6 (9.0 %)	5 (3.5 %)	
Diagnóstico agrupado				0.298
Idiopático	162 (77.5 %)	49 (73.1 %)	113 (79.6 %)	
Otros	47 (22.5 %)	18 (26.9 %)	29 (2.4 %)	
Tº evolución	N= 200	N=62	N=138	0.193
Media en años (DS)	6.2 (5.0) (rango 1-25)	5.5 (4.9) (rango 1-25)	6.5 (5.1) (rango 1-22)	
Hoehn-Yahr	N=110	N=31	N=79	n.a.
1	10 (9.1 %)	3 (9.7 %)	7 (8.9 %)	
1,5	4 (3.6 %)	0 (0.0 %)	4 (5.1 %)	
2	34 (30.9 %)	7 (22.6 %)	27 (34.2 %)	
2,5	17 (15.5 %)	7 (22.6 %)	10 (12.7 %)	
3	21 (19.1 %)	6 (19.4 %)	15 (19.0 %)	
4	19 (17.3 %)	7 (22.6 %)	12 (15.2 %)	
5	5 (4.5 %)	1 (3.2 %)	4 (5.1 %)	
UPDRS III	N=33 20.4 (SD 8.5) (rango 4-37)	N=8 18.6 (SD 7.7) (rango 4-31)	N=25 21.0 (SD 8.8) (rango 7-37)	0.499
Levodopa	180 (86.1 %)	56 (83.6 %)	124 (87.3 %)	0.465
Dosis levodopa	N=180	N=56	N=124	0.831
Media en mg/día (DS)	602.8 (305.0) (rango 100-1600)	595.5 (311.7) (rango 150-1300)	606.0 (303.1) (rango 100-1600)	

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Agonistas dopaminérgicos	73 (34.9 %)	20 (29.9 %)	54 (38.0 %)	0.539
Pramipexol	41 (19.6 %)	14 (20.9 %)	28 (19.7 %)	0.843
Ropinirol	11 (5.3 %)	2 (3.0 %)	9 (6.3 %)	0.256
Rotigotina	19 (9.1 %)	3 (4.5 %)	16 (11.3 %)	0.123
Otros	2 (1.0 %)	1 (1.5 %)	1 (0.7 %)	
IMAO B	28 (13.4 %)	6 (9.0 %)	22 (15.5 %)	0.195
I COMT	30 (14.4 %)	7 (10.4 %)	23 (16.2 %)	0.269
Amantadina	7 (3.3 %)	2 (3.0 %)	5 (3.5 %)	n.a.
Bomba Apomorfin	1 (0.5 %)	1 (1.5 %)	0 (0.0 %)	n.a.
Cirugía Funcional	14 (6.7 %)	6 (9.0 %)	8 (5.6 %)	0.268
LEED	656.0 mg (SD 391.9)	630.5 mg (SD 405.3)	668.0 mg (SD 386.2)	0.520
Media en mg/día (DS)	(rango 0-1846)	(rango 0-1640)	(rango 0-1846)	
Complicaciones levodopa	N=162	N=50	N=112	
	51 (31.5 %)	18 (36.0 %)	33 (29.5 %)	0.258
Deterioro cognitivo	N=207	N=65	N=142	
	69 (33.3 %)	22 (33.8 %)	47 (33.1 %)	0.916
Trastorno psiquiátrico	N=207	N=66	N=141	
	58 (28.0 %)	17 (25.8 %)	41 (29.1 %)	0.620

n.a. no aplicable

6.1.3. CARACTERÍSTICAS DEL INGRESO HOSPITALARIO

Distribuyendo los diagnósticos que motivaron el ingreso en los servicios quirúrgicos en función de los CDM, el grupo más frecuente fue el 8 (enfermedades del sistema musculoesquelético) en 96 casos (46.8 %), seguido del grupo 5 (enfermedades del sistema circulatorio) en 32 casos (15.6 %), grupo 6 (enfermedades del sistema digestivo)

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

en 19 pacientes (9.3 %) y grupo 11 (enfermedades del riñón y vías urinarias) en 13 casos (6.3 %); el resto de CDM presentaban una frecuencia inferior al 5 %. Ingresaron en el hospital de forma programada, 156 pacientes (74.6 %) y 53 pacientes (25.4 %) de forma urgente. Solo un paciente falleció en la intervención quirúrgica o en el periodo peri quirúrgico inmediato. Un total de 37 pacientes (17.9 %) fueron trasladados a UCI mientras que 170 (82.1 %) lo hicieron a Planta de Hospitalización convencional. La duración media de la estancia en la UCI fue de 5.5 días (rango 1-41 días) (IC₉₅= [2.16; 8.78]). La mayoría de pacientes, 204 (98.6 %) fueron sometidos a ayuno en el periodo postquirúrgico; el dato no se conocía en dos casos. La duración media del ayuno fue de 32,2 horas (rango 1-456 horas) (IC₉₅= [25.90; 38.52]). Durante el ingreso hospitalario, 17 pacientes (8.1%) requirieron sonda nasogástrica y 12 pacientes (5.7 %) nutrición parenteral. El PMR de los ingresos hospitalarios fue de 4,298 (rango 0,605 - 51,347) (IC₉₅= [3.404; 5.191]). Los resultados se muestran en la **Tabla 5**.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el destino post quirúrgico, estancia media en UCI, duración del periodo de ayuno, sondaje nasogástrico o nutrición parenteral o PMR del ingreso hospitalario

Se observaron diferencias significativas entre los grupos pre y post protocolo en el modo de admisión, siendo más frecuente la admisión programada en los pacientes del grupo post protocolo.

Tabla 5: Características del ingreso hospitalario

VARIABLE	GLOBAL Nº=209	PRE PROTOCOLO Nº=67	POST PROTOCOLO Nº=142	P
CDM	N=205	N=63	N=142	
Enf sistema nervioso	5 (2.4 %)	3 (4.8 %)	2 (1.4 %)	n.a.
Enf ojos	1 (0.5 %)	0 (0.0 %)	1 (0.7 %)	
Enf nariz boca oídos	6 (2.9 %)	1 (1.6 %)	5 (3.5 %)	
Enf respiratorio	3 (1.5 %)	0 (0.0 %)	3 (2.1 %)	
Enf circulatorio	32 (15.6 %)	9 (14.3 %)	23 (16.2 %)	
Enf digestivo	19 (9.3 %)	8 (12.7 %)	11 (7.7 %)	

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Enf hígado sist. Biliar	6 (2.9 %)	0 (0.0 %)	6 (4.2 %)	
Enf musculoesqueletico	96 (46.8 %)	31 (49.2 %)	65 (45.8 %)	
Enf piel mama	9 (4.4 %)	4 (6.3 %)	5 (3.5 %)	
Enf endocrino nutrición	2 (1.0 %)	0 (0.0 %)	2 (1.4 %)	
Enf riñón vías urinarias	13 (6.3 %)	2 (3.2 %)	11 (7.7 %)	
Enf reproductor masculino	4 (2.0 %)	1 (1.6 %)	3 (2.1 %)	
Enf reproductor femenino	3 (1.5 %)	1 (1.6 %)	2 (1.4 %)	
Enf mieloproliferativas	1 (0.5 %)	0 (0.0 %)	1 (0.7 %)	
Heridas envenenamientos	5 (2.4 %)	3 (4.8 %)	2 (1.4 %)	
CDM agrupados	N=205	N=63	N=142	
Enf. Circulatorio	32 (15.6 %)	9 (14.3 %)	23 (16.2 %)	n.a.
Enf digestivo	19 (9.3 %)	8 (12.7 %)	11 (7.7 %)	
Enf musculoesqueletico	96 (46.8 %)	31 (49.2 %)	65 (45.8 %)	
Enf riñón vías urinarias	13 (6.3 %)	2 (3.2 %)	11 (7.7 %)	
“otros quirúrgicos”	45 (22.0 %)	13 (20.6 %)	32 (22.5 %)	
Modo admisión				
Programado	156 (74.6 %)	43 (64.2 %)	113 (79.6 %)	0.017
Urgencias	53 (25.4 %)	24 (35.8 %)	29 (20.4 %)	
Destino quirúrgico	N=207	N=66	N=141	
UCI	37 (17.9 %)	11 (16.7 %)	26 (18.4 %)	0.756
Planta convencional	170 (82.1 %)	55 (83.3 %)	115 (81.6 %)	
Tiempo ingreso en UCI	N=36	N=11	N=25	
Media en días (DS)	5.5 días (SD 9.8) (rango 1-41)	7.4 días (SD 11.8) (rango 1-40)	4.6 días (SD 8.9) (rango 1-41)	0.450
Ayuno	N=207 204 (98.6 %)	N=65 62 (95.4 %)	N=142 142 (100.0 %)	n.a.
Duración ayuno	N=195	N=53	N=142	
Media en horas (DS)	32.2 horas (44.7) (rango 1-456)	27.1 horas (21.7) (rango 1-120)	34.1 horas (50.6) (rango 1-456)	0.332
Sonda nasogástrica ingreso	17 (8.1 %)	6 (9.0 %)	11 (7.7 %)	0.765
Nutrición parenteral	12 (5.7 %)	6 (9.0 %)	6 (4.2 %)	0.170
PMR ingreso	N=208	N=66	N=142	
Media (DS)	4.298 (6.538) (rango 0.605-51.347)	4.552 (6.472) (rango 0.605-51.347)	4.179 (6.473) (rango 0.654-43.472)	0.703

6.1.4. VARIABLES DE RESULTADOS DEL ESTUDIO

La duración media del ingreso fue de 12.2 días (rango 1-120) ($IC_{95} = [10.23; 14.07]$). Un total de 118 (90.0 %) fueron sometidos a reposo con una duración media de 4,1 días (1-45) ($IC_{95} = [3.16; 4.96]$). El destino al alta fue el domicilio del paciente en 136 pacientes (65.1 %), un centro de convalecencia en 52 (24.9 %) y a otro centro para continuar la asistencia en 11 (5.3 %). Diez pacientes (4.8 %) fallecieron durante el ingreso hospitalario. Durante el ingreso hospitalario, 126 pacientes recibieron medicación contraindicada (60.6 %); 94 pacientes recibieron antieméticos (45,2 %); 45 pacientes recibieron neurolépticos (21.6 %) y 33 pacientes (15,9 %) recibieron derivados mórficos. En 92 pacientes (44,2 %) se administró un solo fármaco contraindicado mientras que 34 (16.3 %) recibieron varios. A 107 pacientes (54.3 %) se les suspendió el tratamiento anti parkinsoniano en el periodo peri quirúrgico durante un tiempo medio de 42.4 horas (rango 2-1080) ($IC_{95} = [21.72; 63.16]$). Tras el periodo peri quirúrgico, 19 pacientes no recibieron su tratamiento sintomático habitual (8.7 %).

Presentaron complicaciones en el curso post operatorio 82 pacientes (39.2 %); la distribución de las mismas se refleja en la **tabla 6** siendo las más frecuentes las complicaciones psiquiátricas.

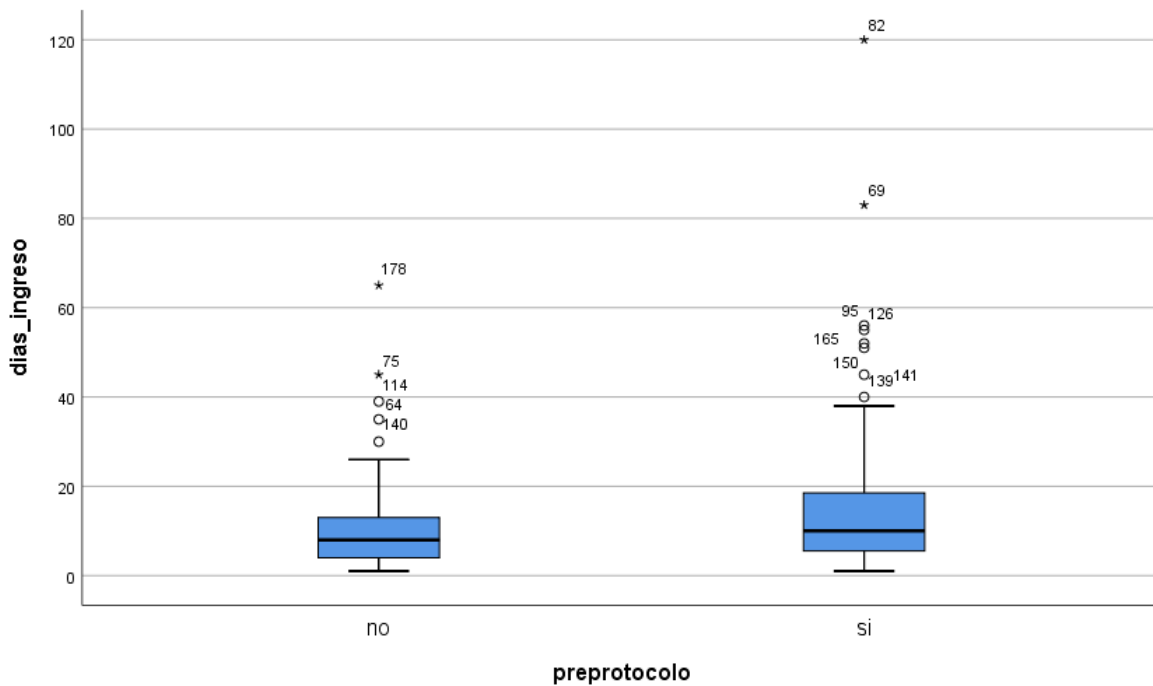
La estancia media fue significativamente mayor en el grupo pre protocolo (17.4 días, ($IC_{95} = [12.39; 22.38]$, rango 1.0-120.0) en el grupo pre protocolo y 9.7 días, ($IC_{95} = [8.22; 11.14]$, rango 1.0-65.0) en el grupo post protocolo) con una media de diferencias de -7.705 ($IC_{95} = [-12.899; -2.511]$). Este efecto se mantuvo después de ajustar por género y modo de admisión ($F=4.197$, $p<0.0001$). No se observaron diferencias significativas en las interacciones sexo*admisión, sexo*protocolo, admisión*protocolo sobre la duración de la estancia media (**Figura 5**)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos pre y post protocolo en la presencia de reposo y duración del mismo, destino al alta, presencia de complicaciones durante el ingreso y mortalidad intrahospitalaria o administración del tratamiento durante el ingreso.

La frecuencia de uso de medicación contraindicada fue menor en el periodo previo a la instauración del protocolo (28.8 % frente 74.6 %, $p < 0.0001$). Esta menor frecuencia es significativa para los antieméticos y analgésicos mórnicos. **(Tabla 5)**. Cuando se consideraron únicamente los pacientes que habían recibido algún fármaco contraindicado, el uso de neurolépticos fue más frecuente en el grupo pre protocolo (57.9 % y 35.3 %, $p = 0.029$). El uso de varios fármacos contraindicados fue mayor en el grupo post protocolo.

La supresión del tratamiento anti parkinsoniano en el periodo peri quirúrgico fue significativamente menor en el grupo post protocolo (74.5 % frente a 46.5 %, $p < 0.0001$), aunque la duración de la supresión fue similar en ambos grupos.

Figura 5: Estancia media



Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Gráfico de cajas que expresa el valor de la mediana (línea central), de los cuartiles (extremos de las cajas), el rango (extremos de las barras verticales) y los valores fuera de rango. Estancia media (días). Grupo post protocolo: media 9.7, (IC₉₅= [8.22; 11.14]), rango (1-65). Grupo pre protocolo: media 17.4 (IC₉₅= [12.39; 22.38]), rango (1-120)

Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	5266, 619a	7	752,374	4,197	,000
Intersección	27439,935	1	27439,935	153,051	,000
Pre protocolo	1601,940	1	1601,940	8,935	,003
sexo	18,716	1	18,716	,104	,747
admisión	2051,741	1	2051,741	11,444	,001
Pre protocolo * sexo	238,948	1	238,948	1,333	,250
Pre protocolo * admisión	422,354	1	422,354	2,356	,126
sexo * admisión	268,194	1	268,194	1,496	,223
Pre protocolo * sexo * admisión	15,061	1	15,061	,084	,772
Error	36036,482		201	179,286	
Total		72172,000		209	
Total corregido		41303,100		208	
a. R al cuadrado = ,128 (R al cuadrado ajustada = ,097)					

Tabla 6: Variables de resultados del estudio

VARIABLE	GLOBAL Nº=209	PRE PROTOCOLO Nº=67	POST PROTOCOLO Nº=142	
Duración ingreso				
Media en días (DS)	12.2 días (SD 14.1) (rango 1-120)	17.4 días (SD 20.5) (rango 1-120)	9.7 días (SD 8.8) (rango 1-65)	0.004
Reposo	188 (90.0 %)	59 (88.1 %)	129 (90.8 %)	0.532
Duración reposo	N=188	N=59	N=129	
Media en días (DS)	4.1 días (SD 6.3) (rango 1-45)	5.4 días (SD 8.4) (rango 1-45)	3.4 días (SD 4.9) (rango 1-38)	0.102
Destino al alta				
Exitus	10 (4.8 %)	2 (3.0 %)	8 (5.6 %)	n.a.
Domicilio	136 (65.1 %)	44 (65.7 %)	92 (64.8 %)	

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Convalecencia	52 (24.9 %)	18 (26.9 %)	34 (23.9 %)	
Traslado	11 (5.3 %)	3 (4.5 %)	8 (5.6 %)	
Mortalidad	10 (4.8 %)	2 (3.0 %)	8 (5.6 %)	0.324
Alta a domicilio	N=199 136 (68.3 %)	N=65 44 (67.7 %)	N=134 92 (68.7 %)	0.891
Medicación contraindicada	N=208 126 (60.6 %)	N=66 19 (28.8 %)	N=142 107 (74.6 %)	<0.0001
Antieméticos	N=208 94 (45,2 %)	N=66 5 (7,6 %)	N=142 89 (62,7 %)	<0,0001
Neurolépticos	N=208/126 45 (21.6 %) /45 (35.7 %) **	N=66/19 11 (16.7 %) /11 (57.9 %) **	N=142/107 34 (23.9 %) /34 (31.8 %) **	0,235 0.029**
Mórficos	N=208 33 (15,9 %)	N=66 5 (7,6 %)	N=142 28 (19,7 %)	0,026
Número fármacos	N=208	N=66	N=142	
Uno	92 (44.2 %)	18 (27.3 %)	74 (52.1 %)	0.021
Varios	34 (16.3 %)	1 (1.5 %)	33 (23.2 %)	
Supresión tratamiento peri quirúrgico	N=197 107 (54.3 %)	N=55 41 (74.5 %)	N=142 66 (46.5 %)	<0.0001
Duración supresión Media en horas (DS)	N=107 42.4 (108.1) (rango 2-1080)	N=41 60.4 (167.8) (rango 2-1080)	N=66 31.3 (37.4) (rango 6-288)	0.279
Tratamiento anti parkinsoniano al ingreso	N=208 190 (91.3 %)	N=66 58 (87.9 %)	N=142 132 (93.0 %)	0.225
Complicaciones	82 (39.2 %)	28 (41.8 %)	54 (38.0 %)	0.603
Tipo complicaciones				n.a.
Per i quirúrgicas	2 (1.0 %)	0 (0.0 %)	2 (1.4 %)	
Médicas	27 (12.9 %)	12 (17.9 %)	15 (10.6 %)	
Infeciosas	1 (0.5 %)	1 (1.5 %)	0 (0.0 %)	
Psiquiátricas	50 (23.9 %)	13 (19.4 %)	37 (26.1 %)	
Otras	2 (1.0 %)	2 (3.0 %)	0 (0.0 %)	

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Complicaciones psiquiátricas	50 (23.9 %)	13 (19.4 %)	37 (26.1 %)	0.293
---	-------------	-------------	-------------	-------

(**) pacientes con neurolépticos del total de los que recibieron algún fármaco contraindicado

6.2. OBJETIVO PRINCIPAL. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA

Durante el periodo de estudio se han identificado 162 pacientes ingresados en los servicios quirúrgicos de nuestro centro con el diagnóstico de enfermedad de Parkinson. La distribución por año de ingreso queda reflejada en la **Tabla 7**.

Tabla 7: Fecha de ingreso

	Pacientes	Porcentaje
2009	30	18.5 %
2010	19	11.7 %
2011	18	11.1 %
2012	29	17.9 %
2013	31	19.1 %
2014	35	21.6 %
Total	162	100.0 %

6.2.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Del total de 162 pacientes 98 (60.5 %) eran mujeres. La edad media fue de 74.6 años. La media del Índice de Comorbilidad de Charlson fue de 3.1 (rango 0-11), y 101 pacientes tenían un índice menor o igual a 3 (62.3 %).

Se observó una mayor proporción de mujeres en el grupo pre protocolo aunque en ambos periodos predominó el género femenino.

No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en la edad media, puntuación media del Índice de Comorbilidad de Charlson o en la frecuencia de pacientes con puntuación 0-3 (**Tabla 8**).

Tabla 8: Características demográficas

VARIABLE	GLOBAL Nº=162	PRE PROTOCOLO Nº=49	POST PROTOCOLO Nº=113	p
Género				
Masculino	64 (39.5 %)	12 (24.5 %)	52 (46.0 %)	0.010
Femenino	98 (60.5 %)	37 (75.5 %)	61 (54.0 %)	
Edad				
Media años (DS)	74.6 (7.8) (rango 53-90)	73.5 (6.9) (rango 56-87)	75.0 (8.1) (rango 53-90)	0.275
Índice Charlson				
Media (DS)	3.1 (2.4) (rango 0-11)	3.3 (2.4) (rango 0-9)	3.1 (2.3) (rango 0-11)	0.613
Índice Charlson				
0- 3	101 (62.3 %)	29 (59.2 %)	72 (63.7 %)	0.584
>3	61 (37.7 %)	20 (40.8 %)	41 (36.3 %)	

6.2.2. CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Un total de 105 pacientes (64.8 %) seguían controles en nuestro propio centro, mientras que 57 seguían controles en otro centro (35.2 %). El tiempo de evolución medio de la enfermedad fue de 6.7 años (rango 1-25) (IC₉₅= [5.83; 7.50]). El estadio de H-Y del parkinsonismo se conocía en 90 pacientes (55.6 %) y la puntuación de la subescala motora de la UPDRS (UPDRS III) en 28 pacientes (17.3 %). La distribución total de ambas escalas puede verse en la **Tabla 9**.

Un total de 137 pacientes recibían levodopa (84.6 %) con una dosis media de 638.9 mg al día (rango 150-1600) (IC₉₅= [588.20; 689.53]), y 69 pacientes recibían tratamiento con agonistas dopaminérgicos (42.6 %); la distribución entre los distintos agonistas dopaminérgicos y de otros fármacos como IMAO B, ICOMT y amantadina se muestra en la **Tabla 9**. En cuanto a terapias avanzadas, un paciente era portador de bomba de apomorfina y 14 pacientes de ECP (8.6 %). La media de LEED fue de 705.1 mg al día (rango 0-1846,0) (IC₉₅= [644.58; 765.59]). La presencia de complicaciones de la levoterapia crónica se registró en 58 pacientes (36.5 %), deterioro cognitivo en 43 pacientes (26,7 %) y trastorno psiquiátrico en 42 pacientes (25.9 %).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos pre y post protocolo en ninguna de las variables correspondientes a las características de la EPI (**Tabla 9**).

Tabla 9: Características clínicas basales anteriores al ingreso hospitalario

VARIABLE	GLOBAL Nº=162	PRE PROTOCOL Nº=49	POST PROTOCOLO Nº=113	p
Control actual				
Hospital	105 (64.8 %)	33 (67.3 %)	72 (63.7 %)	0.657
Otro centro	57 (35.2 %)	16 (32.7 %)	41 (36.3 %)	
Duración	N=158	N=47	N=111	0.252
Media años (DS)	6.7 (5.3)	5.5 (4.9)	7.0 (5.4)	

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

	(rango 1-25)	(rango 1-25)	(rango 1-22)	
Escala Hoehn Yahr	N=90	N=24	N=66	
1	8 (8.9 %)	3 (12.5 %)	5 (7.6 %)	n.a.
1.5	3 (3.3 %)	0 (0.0 %)	3 (4.5 %)	
2.0	31 (34.4 %)	5 (20.8 %)	26 (39.4 %)	
2.5	17 (18.9 %)	7 (29.2 %)	10 (15.2 %)	
3	16 (17.8 %)	4 (16.7 %)	12 (18.2 %)	
4	13 (14.4 %)	5 (20.8 %)	8 (12.1 %)	
5	2 (2.2 %)	0 (0.0 %)	2 (3.0 %)	
UPDRS III	N=28	N=7	N=21	
Media (DS)	21.3 (8.6) (rango 4-37)	18.6 (8.3) (rango 4-31)	22.2 (8.7) (rango 7-37)	0.342
Levodopa	137 (84.6 %)	39 (79.6 %)	98 (86.7 %)	0.248
Dosis levodopa	N=137	N=39	N=98	
Media mg/día (DS)	638.9 (299.9) (rango 150-1600)	651.9 (313.8) (rango 150-1300)	633.7 (295.6) (rango 150-1600)	0.749
Agonistas dopaminérgicos	69 (42.6 %)	18 (36.7 %)	49 (43.4 %)	0.763
pramipexol	40 (24.7 %)	13 (26.5 %)	27 (23.9 %)	0.721
ropinirol	10 (6.2 %)	1 (2.0 %)	9 (8.0 %)	0.137
rotigotina	17 (10.5 %)	3 (6.1 %)	14 (12.4 %)	0.232
otros	2 (1.2 %)	1 (2.0 %)	1 (0.9 %)	n.a.
IMAO B	23 (14.2 %)	5 (10.2 %)	18 (15.9 %)	0.338
ICOMT	29 (17.9 %)	6 (12.2 %)	23 (20.4 %)	0.216
Amantadine	7 (4.3 %)	2 (4.1 %)	5 (4.4 %)	n.a.
Apomorfina	1 (0.6 %)	1 (2.0 %)	0 (0.0 %)	n.a.
Cirugía funcional	14 (8.6 %)	6 (12.2 %)	8 (7.1 %)	0.217
LEED				
Media mg/día (DS)	705.1 (390.0) (rango 0-1846)	684.0 (413.1) (rango 0-1640)	714.2 (381.0) (rango 54-1846)	0.651

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Complicaciones levoterapia crónica	N=137 54 (36.5 %)	N=39 17 (37.8 %)	N=98 37 (35.9 %)	0.829
Deterioro cognitivo	N=161 43 (26.7 %)	N=48 11 (22.9 %)	N=113 32 (28.3 %)	0.479
Trastorno psiquiátrico	42 (25.9 %)	12 (24.5 %)	30 (26.5 %)	0.784

6.2.3. CARACTERÍSTICAS DEL INGRESO HOSPITALARIO

El grupo CDM más frecuente fue el 8 (enfermedades del sistema musculoesquelético) (48.4 %), seguido del grupo 5 (enfermedades del sistema circulatorio) (15.5 %) y grupo 6 (enfermedades del sistema digestivo) (9.9 %); el resto de grupos presentó una frecuencia inferior al 5 %. El ingreso programado fue mayoritario (75.9 %). Tras la intervención, la mayoría de pacientes fueron remitidos a la Sala de Hospitalización convencional (79.5 %) y el resto a UCI (20.5 %). La duración media de la estancia en UCI fue de 5.9 días (rango 1-41). La mayoría de pacientes fueron sometidos a ayuno (98.8 %), siendo la duración media de 33.7 horas (rango 1-456). Durante el ingreso, se implantó sonda nasogástrica en 10.7 % de los pacientes y 7.4 % recibieron nutrición parenteral. El PMR de los ingresos hospitalarios fue de 4.541 (rango 0,605-51,347).

No se observaron diferencias significativas entre los grupos pre y post protocolo en el destino de los pacientes tras la intervención, duración media de la estancia en UCI, presencia de ayuno y su duración, uso de sonda nasogástrica, nutrición parenteral o PMR del ingreso

En el grupo post protocolo, fue más frecuente el ingreso programado (80.5 % frente al 65.3 % en el grupo pre protocolo). Los resultados se muestran en la **Tabla 10**.

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Tabla 10: Características del ingreso hospitalario

VARIABLE	GLOBAL Nº=162	PRE PROTOCOLO Nº=49	POST PROTOCOLO Nº=113	P
CDM	N=161	N=48	N=113	n.a.
Enf sistema nervioso	4 (2.5 %)	2 (4.2 %)	2 (1.8 %)	
Enf ojos	1 (0.6 %)	0 (0.0 %)	1 (0.9 %)	
Enf nariz boca oídos	5 (3.1 %)	1 (2.1 %)	4 (3.5 %)	
Enf respiratorio	2 (1.2 %)	0 (0.0 %)	2 (1.8 %)	
Enf circulatorio	25 (15.5 %)	8 (16.7 %)	17 (15.0 %)	
Enf digestivo	16 (9.9 %)	6 (12.5 %)	10 (8.8 %)	
Enf hígado sist. Biliar	6 (3.7 %)	0 (0.0 %)	6 (5.3 %)	
Enf musculoesqueletico	78 (48.4 %)	24 (50.0 %)	54 (47.8 %)	
Enf piel mama	5 (3.1 %)	2 (4.2 %)	3 (2.7 %)	
Enf endocrino nutrición	2 (1.2 %)	0 (0.0 %)	2 (1.8 %)	
Enf riñón vías urinarias	6 (3.7 %)	0 (0.0 %)	6 (5.3 %)	
Enf reproductor masculino	2 (1.2 %)	1 (2.1 %)	1 (0.9 %)	
Enf reproductor femenino	3 (1.9 %)	1 /2.1 %)	2 (1.8 %)	
Enf mieloproliferativas	1 (0.6 %)	0 (0.0 %)	1 (0.9 %)	
Heridas envenenam.	5 (3.1 %)	3 (6.3 %)	2 (1.8 %)	
CDM agrupados	N=161	N=48	N=113	n.a.
Enf. Circulatorio	25 (15.5 %)	8 (16.7 %)	17 (15.0 %)	
Enf digestivo	16 (9.9 %)	6 (12.5 %)	10 (8.8 %)	
Enf musculoesqueletico	78 (48.4 %)	24 (50.0 %)	54 (47.8 %)	
Enf riñón vías urinarias	6 (3.7 %)	0 (0.0 %)	6 (5.3 %)	
“otros quirúrgicos”	36 (22.4 %)	10 (20.8 %)	25 (22.1 %)	
Modo admisión				0.037
Programado	123 (75.9 %)	32 (65.3 %)	91 (80.5 %)	
Urgencias	39 (24.1 %)	17 (34.7 %)	22 (19.5 %)	
Destino postquirúrgico	N=161	N=48	N=113	0.945
UCI	33 (20.5 %)	10 (20.8 %)	23 (20.4 %)	
Planta convencional	128 (79.5 %)	38 (79.2 %)	90 (79.6 %)	
Estancia UCI	N=32	N=10	N=22	0.463
Media días (DS)	5.9 (10.3) (rango 1-41)	7.9 (12.3) (rango 1-40)	5.0 (9.4) (rango 1.41)	
Ayuno	N=161 159 (98.8 %)	N=48 46 (95.8 %)	N=113 113 (100.0 %)	

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Duración ayuno	N=152	N=39	N=113	
Media horas (DS)	33.7 (49.9) (rango 1-456)	26.7 (23.4) (rango 1-120)	36.1 (56.1) (rango 11-456)	0.312
Sonda nasogástrica al ingreso	N=140 15 (10.7 %)	N=67 6 (9.0 %)	N=113 2 (1.8 %)	n.a.
Nutrición parenteral	12 (7.4 %)	6 (12.2 %)	6 (5.3 %)	0.113
PMR ingreso	4.541 (7.018) (rango 0.605-51.347)	5.106 (7.4852) (rango 0.605-51.347)	4.301 (6.830) (rango 0.654-43.472)	0.507

6.2.4. VARIABLES DE RESULTADO DEL ESTUDIO

La duración media del ingreso fue de 13.2 días (rango 1-120 días). La mayor parte de pacientes, realizaron reposo durante el ingreso (N=146; 92.0 %), con una duración media de 4,3 días (1-45 días). El destino al alta fue el domicilio en el 64.8 %, seguido de centro de convalecencia en 23.5 % y otro centro hospitalario en 6.2 %. Nueve pacientes fallecieron durante el ingreso (5.6 %). Un total de 99 pacientes recibieron medicación contraindicada durante el ingreso (61.5 %). 78 pacientes recibieron antieméticos (48.4 %), 27 pacientes neurolépticos (16.8 %), y 27 analgésicos derivados mórficos (16.8 %). Recibieron un solo fármaco contraindicado 69 pacientes (42.9 %) mientras que en 30 se prescribieron varios (18.6 %). Un total de 60 pacientes (37.0 %) presentaron complicaciones durante el ingreso, siendo las más frecuentes las psiquiátricas (21.6 %) y las médicas (13.6 %). A 78 pacientes se les suspendió el tratamiento sintomático en el periodo peri quirúrgico (51.0 %) siendo la duración media de la suspensión de 48.8 horas (rango 2-1080 horas). Durante el ingreso, la mayor parte de pacientes recibieron tratamiento sintomático anti parkinsoniano (91.9 %).

La duración del ingreso hospitalario fue mayor en el grupo pre protocolo (20,3 días (IC₉₅ = [13.68; 26.89], rango 1.0-120.0), respecto al grupo post protocolo 10.1 días (IC₉₅= [8.31; 11.82], rango 1.0-65.0), con una diferencia de medias de -10.224 (IC₉₅= [-17.040; -3.408]). Este efecto se mantuvo después de ajustar por género y modo de admisión en un modelo lineal general (F= 7.677, p<0.0001). **(Figura 6)**

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	4946,980a	3	1648,993	7,677	,000
Intersección	9009,131	1	9009,131	41,945	,000
sexo	3,306	1	3,306	,015	,901
admisión	1370,750	1	1370,750	6,382	,013
Pre protocolo	2738,652	1	2738,652	12,751	,000
Error	33936,162	158	214,786		
Total		66915,000		162	
Total corregido		38883,142		161	
a. R al cuadrado = ,127 (R al cuadrado ajustada = ,111)					

Tabla 11: Variables de resultados del estudio

VARIABLE	GLOBAL Nº=162	PRE PROTOCOLO Nº=49	POST PROTOCOLO Nº=113	P
Duración ingreso				
Media días (DS)	13.2 (15.5) (rango 1-120)	20.3 (23.0) (rango 1-120)	10.1 (9.4) (rango 1-65)	0.004
Reposo	149 (92.0 %)	44 (89.8 %)	105 (92.9 %)	0.349
Duración reposo	N=149	N=44	N=105	
Media días (DS)	4.3 días (SD 6.8) (rango 1-45)	6.2 días (SD 9.1) (rango 1-45)	3.5 días (SD 5.1) (rango 1-38)	0.080
Destino al alta				
Exitus	9 (5.6 %)	2 (4.1 %)	7 (6.2 %)	n.a.
Domicilio	105 (64.8 %)	31 (63.3 %)	74 (65.5 %)	
Convalecencia	38 (23.5 %)	14 (28.6 %)	24 (21.2 %)	
Traslado	10 (6.2 %)	2 (4.1 %)	8 (7.1 %)	
Mortalidad	9 (5.6 %)	2 (4.1 %)	7 (6.2 %)	0.453
Alta a domicilio	N=153 105 (68.6 %)	N=47 31 (66.0 %)	N=106 74 (69.8 %)	0.786
Medicación contraindicada	N=161 99 (61.5 %)	N=48 15 (31.2 %)	N=113 84 (74.3 %)	<0.0001

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Antieméticos	N=161 78 (48.4 %)	N=48 5 (10.4 %)	N=113 73 (64.6 %)	<0.0001
Neurolépticos	N=161/99 27 (16.8 %) /27 (27.3 %) **	N=48/15 7 (14.6 %) /7 (33.3 %) **	N=113/84 20 (17.7 %) /20 (23.8 %) **	0.406 0.069**
Mórficos	N=161 27 (16.8 %)	N=48 4 (8.3 %)	N=113 23 (20.4 %)	0.062
Número fármacos	N=161	N=48	N=113	
Uno	69 (42.9 %)	14 (29.2 %)	55 (48.7 %)	0.024
Varios	30 (18.6 %)	1 (2.1 %)	29 (25.7 %)	
Supresión tratamiento peri quirúrgico	N=153 78 (51.0 %)	N=40 30 (75.0 %)	N=113 48 (42.5 %)	<0.0001
Duración supresión Media horas (DS)	N=78 48.8 (126.0) (rango 2-1080)	N=30 71.2 (195.7) (rango 2-1080)	N=48 43.2 (6.2) (rango 12-288)	0.322
Tratamiento anti parkinsoniano durante el ingreso	N=161 148 (91.9 %)	N=48 43 (89.6 %)	N=113 105 (92.9 %)	0.477
Complicaciones	60 (37.0 %)	21 (42.9 %)	39 (34.5 %)	0.312
Tipo complicaciones				
Peri quirúrgicas	1 (0.6 %)	0 (0.0 %)	1 (0.9 %)	n.a.
Médicas	22 (13.6 %)	10 (20.4 %)	12 (10.6 %)	
Psiquiátricas	35 (21.6 %)	6 (12.2 %)	26 (23.0 %)	
Otras	2 (3.2 %)	5 (10.2 %)	0 (0.0 %)	
Complicaciones psiquiátricas	35 (21.6 %)	9 (18.4 %)	26 (23.0 %)	0.510

(**) pacientes con neurolépticos del total de los que recibieron algún fármaco contraindicado

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

El análisis de los pacientes con el diagnóstico de EPI exclusivamente obtiene resultados comparables al de la muestra total de pacientes con parkinsonismo.

6.3. OBJETIVO SECUNDARIO 1. FACTORES ASOCIADOS A LAS COMPLICACIONES PSIQUIÁTRICAS DE PACIENTES CON PARKINSONISMO

6.3.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

No se observó una asociación significativa entre la presencia de complicaciones psiquiátricas durante la hospitalización y el periodo previo o posterior al inicio del protocolo (19.4 % en el periodo previo frente a 26.1 % en el periodo posterior, $p=0.293$). Sin embargo, no todos los pacientes del periodo posterior a la implantación del protocolo recibieron rotigotina como tratamiento sustitutivo. Por ello, analizamos la posible relación entre el uso de rotigotina y la aparición de complicaciones psiquiátricas, así como el resto de variables que pueden asociarse a las mismas.

No se observó relación entre la aparición de complicaciones psiquiátricas y la distribución por género, comorbilidad previa valorada mediante media del Índice de Comorbilidad de Charlson o mediante intervalos (**Tabla 12**)

La edad media de los pacientes fue significativamente menor en el grupo sin complicaciones psiquiátricas, 74,3 años (IC₉₅= [75.98; 80.66.], rango 53.0-94.0) frente a 78,3 años (IC₉₅= [75.98; 80.66], rango 57.0-94.0), en el grupo con complicaciones psiquiátricas, con una diferencia de medias de -3.999, (IC₉₅= [-6.489; -1.509]) (**Figura 7**).

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Figura 7: Edad media

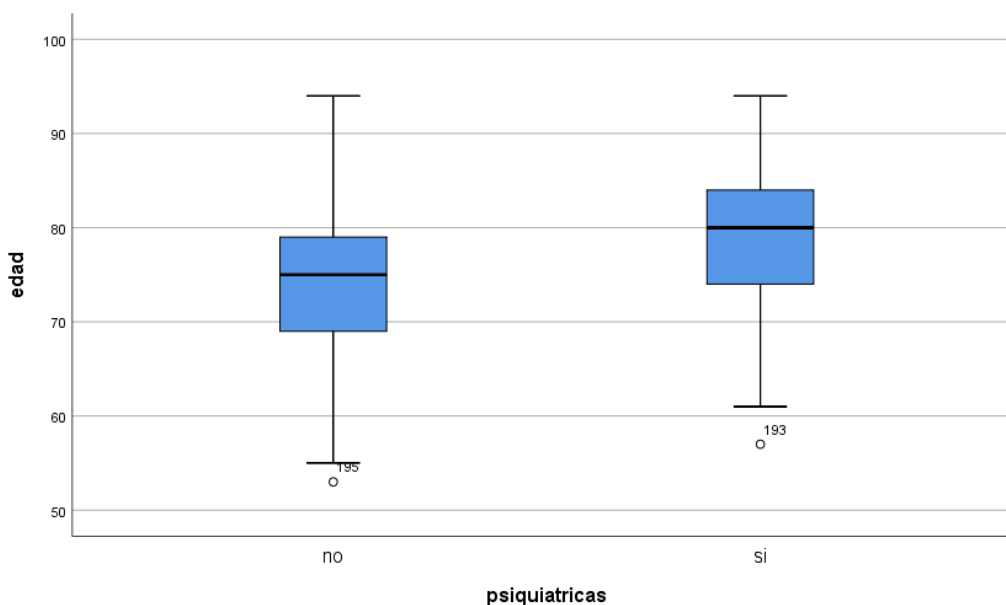


Gráfico de cajas que expresa el valor de la mediana (línea central), de los cuartiles (extremos de las cajas), el rango (extremos de las barras verticales y los valores fuera de rango).

Edad media. Pacientes sin complicaciones psiquiátricas: media 74,3 años (IC₉₅= [75.98; 80.66], rango 53-94 años). Pacientes con complicaciones psiquiátricas: media 78,3 años del grupo de pacientes con complicaciones psiquiátricas (IC₉₅= [75.98; 80.66], rango 57-94 años),

Tabla 12: Características demográficas de los pacientes con parkinsonismo según la presentación de complicaciones psiquiátricas.

VARIABLES	GLOBAL Nº=209	SIN COMPLICACIONES PSIQUIÁTRICAS Nº=159	COMPLICACIONES PSIQUIÁTRICAS Nº=50	p
Género				
Masculino	90 (43.1 %)	65 (40.9 %)	25 (50.0 %)	0.256
Femenino	119 (56.9 %)	94 (59.1 %)	25 (50.0 %)	
Edad				
Media años (DS)	75.3 (8.0) (rango 53-94)	74.3 (7.6) (rango 53-94)	78.3 (8.2) (rango 57-94)	0.002
Índice Charlson				
Media (DS)	3.4 (2.4)	3.3 (2.3)	3.8 (2.4)	0.166

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

	(rango 0-11)	(rango 0-11)	(rango 0-9)	
Índice Charlson				
< 3	117 (56.0 %)	94 (59.1 %)	23 (46.0 %)	0.103
>3	92 (44.0 %)	65 (40.9 %)	27 (54.0 %)	

6.3.2. CARACTERÍSTICAS DEL PARKINSONISMO

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos con y sin complicaciones psiquiátricas en las variables de diagnóstico de EPI, duración del parkinsonismo, dosis media de levodopa, uso de agonistas dopaminérgicos, uso de IMAO, ICOMT, amantadina, terapias avanzadas con ECP, media de LEED y presencia de complicaciones de la levoterapia crónica.

En el grupo sin complicaciones psiquiátricas fue más frecuente el seguimiento por la Unidad de Trastornos del Movimiento y menos frecuente uso de levodopa, la presencia previa de deterioro cognitivo y de trastorno psiquiátrico (**Tabla 13**)

Tabla 13: Características clínicas basales anteriores al ingreso hospitalario de los pacientes con parkinsonismo según la presentación de complicaciones psiquiátricas

VARIABLES	GLOBAL Nº=209	SIN COMPLICACIONES PSIQUIÁTRICAS Nº=159	COMPLICACIONES PSIQUIÁTRICAS Nº=50	P
Seguimiento				
Hospital	135 (64.6 %)	111 (69.8 %)	24 (48.0 %)	0.005
Otro centro	74 (35.4 %)	48 (30.2 %)	26 (52.0 %)	
Diagnóstico				n.a.
Idiopático	162 (77.5 %)	127 (79.9 %)	35 (70.0 %)	
Farmacológico	12 (5.7 %)	10 (6.3 %)	2. (4.0 %)	
MSA	3. (1.4 %)	2. (1.3 %)	1. (2.0 %)	
Vascular	12 (5.7 %)	9 (5.7 %)	3. (6.0 %)	

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Otros	9 (4.3 %)	4. (2.5 %)	5. (10.0 %)	
Demencia Lewy	11 (5.3 %)	7 (2.5 %)	4 (8.0 %)	
Diagnóstico agrupado	162 (77.5 %)	127 (79.9 %)	35 (70.0 %)	0.145
Idiopático	47 (22.5 %)	32 (20.1 %)	15 (30.0 %)	
Otros				
Duración parkinsonismo	N=200	N=153	N=47	0.507
Media años (DS)	6.2 años (SD 5.0) (rango 1-25)	6.1 años (SD 5.1) (rango 1-25)	6.6 años (SD 5.0) (rango 1-20)	
Hoehn-Yahr	N=110	N=87	N=23	n.a.
1	10 (9.1 %)	10 (11.5 %)	0 (0.0 %)	
1,5	4 (3.6 %)	4 (4.6 %)	0 (0.0 %)	
2	34 (30.9 %)	30 (34.5 %)	4 (17.4 %)	
2,5	17 (15.5 %)	12 (13.8 %)	5 (21.7 %)	
3	21 (19.1 %)	12 (13.8 %)	9 (39.1 %)	
4	19 (17.3 %)	15 (17.2 %)	4 (17.4 %)	
5	5 (4.5 %)	4 (4.6 %)	1 (4.3 %)	
UPDRS III	N=33	N=27	N=50	0.698
Media (DS)	20.4 (8.5) (rango 4-37)	20.2 (8.5) (rango 4-37)	21.7 (9.1) (rango 11-37)	
Levodopa	180 (86.1 %)	132 (83.0 %)	48 (96.0 %)	0.013
Dosis levodopa				
Media mg/día (DS)	602.8 mg (305.0) (rango 100-1600)	612.1 mg (296.6) (rango 150-1500)	577.1 mg (328.9) (rango 100-1600)	0.497
Agonistas dopamina	74 (35.4 %)	57 (35.8 %)	17 (34.0 %)	0.812
IMAO B	28 (13.4 %)	19 (11.9 %)	9 (18.0 %)	0.237
I COMT	30 (14.4 %)	24 (15.1 %)	6 (12.0 %)	0.586
Amantadina	7 (3.3 %)	5 (3.1 %)	2 (4.0 %)	0.531

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Bomba Apomorfin	1 (0.5 %)	1 (0.6 %)	0 (0.0 %)	n.a.
Cirugía Funcional	14 (6.7 %)	11 (6.9 %)	3 (6.0 %)	0.559
LEED				
Media mg/día (DS)	655.9 (391.9) (rango 0-1846)	652.9 (394.7) (rango 0-1846)	665.5 (386.5) (rango 100-1635)	0.844
Complicaciones levodopa	N=180 56 (31.1 %)	N=132 44 (33.3 %)	N=48 12 (25.0 %)	0.734
Deterioro cognitivo	N=207 69 (33.3 %)	N=158 44 (27.8 %)	N=49 24 (49.0 %)	0.003
Trastorno psiquiátrico	N=207 58 (28.0 %)	N=158 39 (24.7 %)	N=48 19 (39.6 %)	0.055

6.3.3. CARACTERÍSTICAS DEL INGRESO HOSPITALARIO

No se encontraron diferencias significativas en ninguna variable entre ambos grupos, especialmente entre la aparición de complicaciones psiquiátricas y el uso de rotigotina como tratamiento sustitutivo, tiempo de administración de rotigotina ni dosis de rotigotina administrada (**Tabla 14**).

Tabla 14: Características del ingreso hospitalario de los pacientes con parkinsonismo según la presentación de complicaciones psiquiátricas

VARIABLES	GLOBAL Nº=209	SIN COMPLICACIONES PSIQUIÁTRICAS Nº=159	COMPLICACIONES PSIQUIÁTRICAS Nº=50	P
CDM	N=205	N=156	N=49	
Enf sistema nervioso	5 (2.4 %)	5 (3.2 %)	0 (0.0 %)	n.a.
Enf ojos	1 (0.5 %)	0 (0.0 %)	1 (2.0 %)	
Enf nariz boca oídos	6 (2.9 %)	5 (3.2 %)	1 (2.0 %)	
	3 (1.5 %)	3 (1.9 %)	0 (0.0 %)	

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Enf respiratorio	32 (15.6 %)	26 (16.7 %)	6 (12.2 %)	
Enf circulatorio	19 (9.3 %)	14 (9.0 %)	5 (10.2 %)	
Enf digestivo	6 (2.9 %)	5 (3.2 %)	1 (2.0 %)	
Enf hígado sistema Biliar	96 (46.8 %)	66 (43.1 %)	30 (61.2 %)	
Enf musculoesquelético	9 (4.4 %)	7 (4.5 %)	2 (4.1 %)	
Enf piel mama	2 (1.0 %)	2 (1.3 %)	0 (0.0 %)	
Enf endocrino nutrición	13 (6.3 %)	11 (7.1 %)	2 (4.1 %)	
Enf riñón vías urinarias	4 (2.0 %)	4 (2.6 %)	0 (0.0 %)	
Enf reproductor masculino	3 (1.5 %)	3 (1.9 %)	0 (0.0 %)	
Enf reproductor femenino	1 (0.5 %)	1 (0.6 %)	0 (0.0 %)	
Enf mieloproliferativas	5 (2.4 %)	4 (2.6 %)	1 (2.0 %)	
Heridas envenenamientos				
CDM agrupados	N=205	N=156	N=49	
Enf. Circulatorio	32 (15.6 %)	26 (16.7 %)	6 (12.2 %)	n.a.
Enf digestivo	19 (9.3 %)	14 (9.0 %)	5 (10.2 %)	
Enf musculoesquelético	96 (46.8 %)	66 (42.3 %)	30 (61.2 %)	
Enf riñón vías urinarias	13 (6.3 %)	11 (7.1 %)	2 (4.1 %)	
“otros quirúrgicos”	45 (22.0 %)	39 (25.0 %)	6 (12.2 %)	
Modo admisión				
Programado	156 (74.6 %)	121 (76.1 %)	35 (70.0 %)	0.387
Urgencias	53 (25.4 %)	38 (23.9 %)	15 (30.0 %)	
Destino quirúrgico	N=207	N=157	N=50	
UCI	37 (17.9 %)	27 (17.2 %)	10 (20.0 %)	0.625
Planta	152 (82.1 %)	130 (82.8 %)	40 (80.0 %)	
Ingreso UCI	N=36	N=26	N=10	
Media días (DS)	5.5 (9.8) (rango 1-41)	5.2 (8.9) (rango 1-40)	6.2 (12.4) (rango 1-41)	0.787
Ayuno	N=207 204 (98.6 %)	N=158 155 (98.1 %)	N=49 49 (100.0 %)	n.a.
Duración ayuno	N=195	N=147	N=48	
Media días (DS)	32.2 horas (SD 44.7) (rango 1-465)	31.8 horas (SD 42.3) (rango 3-456)	33.4 años (SD 51.7) (rango 1-360)	0.830
Rotigotina sustitutiva	81 (38.8 %)	61 (38.4 %)	20 (40.0 %)	0.836
Tº administrado rotigotina	N=78	N=58	N=20	

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Media horas (DS)	65.5 horas (SD 103.3) (rango 8-720)	52.0 horas (SD 55.3) (rango 8-240)	104.4 horas (SD 178.7) (rango 15-720)	0.212
Dosis rotigotina	N=79	N=59	N=20	
Media mg/día (DS)	11.5 mg (SD 4.6) (rango 4-18)	11.2 mg (SD 4.6) (rango 4-16)	12.5 mg (SD 4.6) (rango 4-18)	0.264
Sonda nasogástrica ingreso	17 (8.1 %)	11 (6.9 %)	6 (12.0 %)	0.194
Nutrición parenteral	12 (5.7 %)	7 (4.4 %)	5 (10.0 %)	0.130
PMR ingreso	N=208	N=158	N=50	
Media (DS)	4.296 (SD 6.538) (rango 0.605-51.247)	4.304 (SD 6.738) (rango 0.605-51.347)	4.277 (SD 5.928) (rango 0689-43.472)	0.980

6.3.4. VARIABLES DEL ESTUDIO

No se observó una relación entre las complicaciones psiquiátricas y la duración media del ingreso ni en la duración del reposo (**Tabla 15**)

Los pacientes con complicaciones psiquiátricas tuvieron menos altas con destino a domicilio (46.7 % frente a 74.7 % en el grupo con complicaciones, OR: 0.277 (IC₉₅= [0.143; 0.536]), mayor frecuencia de uso de medicación contraindicada (76.0 % frente a 55.7 %) y recibieron con mayor frecuencia más de un fármaco contraindicado (34.0 % frente a 10.8 %) (**Tabla 15**).

Se observó una asociación no significativa entre las complicaciones psiquiátricas y la mortalidad (3.1 % y 10.0 %, OR: 3.422 (IC₉₅= [0.948; 12.349], p=0.061, prueba exacta de Fisher).

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Tabla 15: Variables de resultados del estudio en pacientes con parkinsonismo según la presencia de complicaciones psiquiátricas

VARIABLES	GLOBAL Nº=209	SIN COMPLICACIONES PSIQUIÁTRICAS Nº=159	COMPLICACIONES PSIQUIÁTRICAS Nº=50	P
Duración ingreso				
Media días (DS)	12.2 días (SD 14.1) (rango 1-120)	11.4 días (SD 14.4) (rango 1-120)	14.6 días (SD 12.8) (rango 2-65)	0.153
Reposo	188 (90.0 %)	140 (88.1 %)	48 (96.0 %)	0.103
Duración reposo	N=188	N=140	N=88	
Media días (DS)	4.1 (6.3) (rango 1-45)	3.4 (5.0) (rango 1.40)	5.9 (4.9) (rango 1-45)	0.071
Destino al alta				
Exitus	10 (4.8 %)	5 (3.1 %)	5 (10.0 %)	
Domicilio	136 (65.1 %)	115 (72.3 %)	21 (42.0 %)	
Convalecencia	52 (24.9 %)	37 (23.3 %)	15 (30.0 %)	
Traslado	11 (5.3 %)	2 (1.3 %)	9 (18.0 %)	
Mortalidad	10 (4.8 %)	5 (3.1 %)	5 (10.0 %)	0.061
Alta a domicilio	N=199 136 (68.3 %)	N=154 115 (74.7 %)	N=45 21 (46.7 %)	<0.0001
Medicación contraindicada	N=208 126 (60.6 %)	N=158 88 (55.7 %)	N=50 38 (76.0 %)	0.010
Antieméticos	N=208 94 (45,2 %)	N=158 72 (45.6 %)	N=50 22 (44.0 %)	0.846
Neurolépticos	N=208 45 (21.6 %)	N=158 15 (9.5 %)	N=50 30 (60.0 %)	<0.0001
Mórficos	N=208 33 (15,9 %)	N=158 22 (13.9 %)	N=50 11 (22.0 %)	0.173
Número fármacos	N=208	N=158	N=50	
Uno	92 (44.2 %)	71 (44.9 %)	21 (42.0 %)	0.003
Varios	34 (16.3 %)	17 (10.8 %)	17 (34.0 %)	
	N=197 107 (54.3 %)	N=151 70 (46.4 %)	N=46 20 (43.5 %)	0.731

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Supresión tratamiento				
Duración supresión	N=107	N=70	N=26	0.460
Media horas (DS)	42.4 (108.1) (rango 2-1080)	35.0 (41.8) (rango 6-288)	65.8 (207.9) (rango 2-1080)	
Tratamiento anti parkinsoniano durante el ingreso	N=208 190 (91.3 %)	N=158 143 (90.5 %)	N=50 47 (94.0 %)	0.330

En el análisis de regresión logística binaria, las complicaciones psiquiátricas se asociaron de forma independiente a edad más avanzada (OR: 1.060, [IC₉₅= (1.009; 1.114)]) y al control del parkinsonismo en otro centro (OR: 2.611, [IC₉₅= (1.300; 5.263)]) (**Tabla 16**).

Tabla 16

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
edad	,058	,025	5,300	1	,021	1,060	1,009	1,114
control_actual	,961	,356	7,272	1	,007	2,614	1,300	5,255
levodopa	,947	,785	1,454	1	,228	2,577	,553	12,000
deterioro_cognitivo	,583	,377	2,385	1	,122	1,791	,855	3,752
trastorno_psiquiátrico	,668	,378	3,121	1	,077	1,950	,930	4,090
Constante	-7,281	2,017	13,036	1	,000	,001		

6.3.5. DESCRIPCION DE LA INSTAURACION DE ROTIGOTINA

En el periodo post protocolo, 73 pacientes (45.2 % varones y 54.8 % mujeres) recibieron rotigotina como tratamiento sustitutivo en el periodo peri quirúrgico (51.4 %). La distribución de la prescripción fue homogénea entre los Servicios de Anestesia, Servicios Quirúrgicos o Neurología (38.4 %, 31.5 % y 30.1 % respectivamente). La evolución de la prescripción varió a lo largo del tiempo de instauración; mientras que en el primer año de instauración se realizó una consulta a neurología en 7 casos (53.8 % de los pacientes tratados) se redujo progresivamente, 9 casos en el segundo año (36.0 % de las prescripciones durante este año), 2 el tercer año (13.3 %) y 3 en el último año (15.0 %). La dosis media administrada fue de 11.5 mg al día, con un mínimo de 4 mg y máximo de 18 mg (IC₉₅= [10.40; 12.60]); La media de tiempo de administración fue de 61.7 horas con un mínimo de 8 horas y máximo de 720 (IC₉₅= [38.16; 85.26]). Por otra parte, la dosis media de rotigotina calculada mediante protocolo fue de 20.3 mg de media con un mínimo de 1.8 mg y máximo de 53.5 mg (IC₉₅= [17.73; 22.96]). El porcentaje de rotigotina administrado respecto al calculado fue de 74.3 % con un máximo de 228,6 % y un mínimo de 13.2 % (IC₉₅ = [63.13; 85.4]). Considerando la dosis máxima recomendada de 16, se clasificaron las prescripciones como dosis calculada máxima/administrada inferior (22.0 %), dosis calculada máxima/administrada máxima (44.4 %), dosis calculada inferior/administrada inferior (30.6 %) y dosis calculada inferior/administrada máxima (2.8 %). De esta forma, el tratamiento fue correcto en 75.0 % de los casos e incorrecto en el resto (25.0 %).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos prescriptores, Anestesia, Servicios Quirúrgicos o Neurología en el porcentaje de rotigotina administrado respecto al calculado (63.5 %, 72.1 % y 89.8 % respectivamente, $p=0.151$, test de ANOVA); tiempo de rotigotina administrado (81,6 horas (IC₉₅= [23.58; 139.60], rango 12.0-720.0), frente cirugía con 53,3 horas (IC₉₅= [28.30; 78.31], rango 8.0-240.0) y neurología con 35,1 horas (IC₉₅= [21.81; 70.37], rango 11.0-240.0), $p=0.421$, test de ANOVA).

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

La administración de dosis correctas fue más frecuente en los pacientes en los que fue administrada por neurólogos (70.4 % por Anestesia, 56.5 % por servicios quirúrgicos y 100.0 % por neurólogos, $p=0.003$, test de Chi cuadrado). **(Tabla 17)**.

Tabla 17: Administración de rotigotina

VARIABLES	GLOBAL Nº=73	ANESTESIA Nº=28 (38.4 %)	CIRUGIA Nº=23 (31.5 %)	NEUROLOGIA Nº=22 (30.1 %)	P
Género					
Masculino	33 (45.2 %)				
Femenino	40 (54.8 %)				
Año prescripción					
2011	13 (17.8 %)	4 (14.3 %)	2 (8.3 %)	7 (33.3 %)	n.a.
2012	25 (34.2 %)	12 (42.9 %)	4 (16.7 %)	9 (42.9 %)	
2013	15 (20.5 %)	3 (10.7 %)	10 (41.7 %)	2 (9.5 %)	
2014	20 (27.4 %)	9 (32.1 %)	8 (33.3 %)	3 (14.3 %)	
Dosis rotigotina	N=72				
Media mg/día (DS)	11.5 (4.7) (rango 4-18)				
Dosis calculada					
Media mg/día (DS)	20.3 mg (SD 11.2) (rango 1.8-53.5)				
% administrado	N=72	N=27	N=23	N=22	0.151
Media % (DS)	74.3 % (SD 47.5) (rango 13.2-228.6)	63.5 % (SD 39.6) (rango 13.2-171.4)	72.1 % (SD 53.5) (rango 13.4-228.6)	89.8 % (SD 47.5) (rango 29.9-222.2)	
Corrección dosis	N=72	N=27	N=23	N=22	
>16/inferior	16 (22.2 %)	8 (29.6 %)	8 (34.8 %)	0 (0.0 %)	
>16/máxima	32 (44.4 %)	10 (37.0 %)	9 (39.1 %)	13 (59.1 %)	
<16/correcta	22 (30.6 %)	9 (33.3 %)	4 (17.4 %)	9 (40.9 %)	
<16/máxima	2 (2.8 %)	0 (0.0 %)	2 (8.7 %)	0 (0.0 %)	
Dosis correcta	N=72	N=27	N=23	N=22	0.003
	54 (75.0 %)	19 (70.4 %)	13 (56.5 %)	22 (100.0 %)	

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Tiempo rotigotina	N=72	N=27	N=23	N=22	
Media horas (DS)	61.7 (100.2) (rango 8-720)	81.6 (100.2) (rango 12-720)	53.3 (57.8) (rango 8-240)	46.1 % (54.8) (rango 11-240)	0.421

6.4. OBJETIVO SECUNDARIO 2. CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DE OPTIMIZACION TERAPEUTICA

6.4.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

En el grupo de pacientes post protocolo, 73 pacientes recibieron tratamiento sustitutivo con rotigotina (51.4%) frente a 69 pacientes en que no se instauró (48.6 %).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes que recibió tratamiento sustitutivo con rotigotina respecto al que no lo recibió en ninguna de las variables demográficas (**Tabla 18**); si bien se observó una tendencia a una mayor puntuación del Índice de Comorbilidad de Charlson en el grupo de pacientes que no recibieron rotigotina (3.7 (IC₉₅ = [3.19; 4.26], rango 0.0-9.0) y de 3.0 (IC₉₅ = [2.45; 3.57], rango 0.0-11.0), p=0.070, test de t de Student).

Tabla 18: Características demográficas de los pacientes post protocolo según la administración de rotigotina sustitutiva

VARIABLES	GLOBAL Nº=142	SIN ROTIGOTINA Nº=69	ROTIGOTINA Nº=73	P
Género				
Masculino	69 (48.6 %)	36 (52.2 %)	33 (45.2 %)	0.460
Femenino	73 (51.4 %)	33 (47.8 %)	40 (54.8 %)	
Edad media				
Media años (DS)	75.8 (8.3) (rango 53-94)	76.2 (8.6) (rango 53-93)	75.4 (8.1) (rango 55-94)	0.587
Índice de Charlson				
Media (DS)	3.4 (2.3) (rango 0-11)	3.7 (2.2) (rango 0-9)	3.0 (2.4) (rango 0-11)	0.070
Índice Charlson				
0-3	81 (57.0 %)	36 (52.2 %)	45 (61.6 %)	0.255
>4	61 (43.0 %)	33 (47.8 %)	28 (38.4 %)	

6.4.2. CARACTERÍSTICAS DEL PARKINSONISMO

No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en las variables tiempo medio de evolución del parkinsonismo, uso de levodopa, dosis media de levodopa, uso de agonistas dopaminérgicos, uso de rotigotina previa, media de LEED, presencia de complicaciones de la levoterapia crónica, o trastorno psiquiátrico.

El uso de rotigotina fue más frecuente en los pacientes controlados en otro centro, en la EPI y en los pacientes sin deterioro cognitivo (**Tabla 19**).

Tabla 19: Características clínicas basales anteriores al ingreso hospitalario de los pacientes post protocolo según la administración de rotigotina sustitutiva

VARIABLES	GLOBAL Nº=142	SIN ROTIGOTINA Nº=69	ROTIGOTINA Nº=73	P
Control actual				
Propio centro	90 (63.4 %)	50 (72.5 %)	40 (54.8 %)	0.029
Otro centro	52 (36.6 %)	19 (27.5 %)	33 (45.2 %)	
Diagnóstico parkinsonismo				n.a.
Idiopático	113 (79.6 %)	50 (72.5 %)	63 (86.3 %)	
Farmacológico	10 (7.0 %)	6 (8.7 %)	4 (5.5 %)	
MSA	2 (1.4 %)	1 (1.4 %)	1 (1.7 %)	
Vascular	7 (4.9 %)	6 (8.7 %)	1 (1.7 %)	
Otros	5 (3.5 %)	4 (5.8 %)	1 (1.7 %)	
DCL	5 (3.5 %)	2 (2.9 %)	3 (4.1 %)	
Diagnostico parkinsonismo				0.041
Idiopático	113 (79.6 %)	50 (72.5 %)	63 (86.3 %)	
Otros	29 (20.4 %)	19 (27.5 %)	10 (13.7 %)	
Tiempo evolución	N=138	N=68	N=70	0.236
Media años (DS)	6.5 (5.1) (rango 1-22)	6.0 (5.1) (rango 1-22)	7.0 (5.1) (rango 1.21)	

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Levodopa	124 (87.3 %)	62 (89.9 %)	62 (84.9 %)	0.378
Dosis levodopa	N=124	N=62	N=62	
Media mg/día (DS)	606.0 (303.1) (rango 100-1600)	596.8 (310.5) (rango 100-1450)	615.3 (297.8) (rango 150-1600)	0.735
Agonistas dopaminérgicos	52 (36.6 %)	20 (29.0 %)	32 (43.8 %)	0.066
Rotigotina previa	16 (11.3 %)	5 (7.2 %)	11 (15.1 %)	0.113
LEED				
Media mg/día (DS)	668.0 (386.2) (rango 0-1846)	675.7 (415.1) (rango 0-1846)	660.6 (359.5) (rango 56-1635)	0.817
Complicaciones levodopa	N=124 37 (29.8 %)	N=62 21 (33.9 %)	N=62 16 (25.8 %)	0.331
Deterioro cognitivo	47 (33.1 %)	30 (43.5 %)	17 (24.2 %)	0.011
Trastorno psiquiátrico	N=141 41 (29.1 %)	N=69 21 (30.4 %)	N=72 20 (27.8 %)	0.728

6.4.3. CARACTERÍSTICAS DEL INGRESO HOSPITALARIO

No se observaron diferencias significativas en el modo de ingreso, siendo el ingreso, programado más frecuente en ambos grupos (76.8 % y 82.2 % respectivamente,);

Se observó una asociación no significativa entre el PMR, mayor en el grupo que recibió rotigotina, (3,1073 (IC₉₅= [2.2265; 3.9882], rango 0.7206-29.0640) y 5,1923 (IC₉₅= [3.2381; 7.1466], rango 0.6544-43.4724), p=0.059, test de t de Student).

Los pacientes que fueron remitidos a UCI tras la intervención recibieron más frecuentemente rotigotina (11.6 % y 25.0 %, OR: 0.393 (IC₉₅= [0.158; 0.977])), aunque la duración del ingreso fue similar en ambos grupos. (**Tabla 20**)

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Tabla 20: Características del ingreso hospitalario de los pacientes post protocolo según la administración de rotigotina sustitutiva

VARIABLES	GLOBAL Nº=142	SIN ROTIGOTINA Nº=69	ROTIGOTINA Nº=73	P
CDM				
Enf sistema nervioso	2 (1.4 %)	1 (1.4 %)	1 (1.4 %)	n.a.
Enf ojos	1 (0.7 %)	1 (1.4 %)	0 (0.0 %)	
Enf nariz boca oídos	5 (3.5 %)	3 (4.3 %)	2 (2.7 %)	
Enf respiratorio	3 (2.1 %)	3 (4.3 %)	0 (0.0 %)	
Enf circulatorio	23 (16.2 %)	6 (8.7 %)	17 (23.3 %)	
Enf digestivo	11 (7.7 %)	7 (10.1 %)	4 (5.5 %)	
Enf hígado sist. Biliar	6 (4.2 %)	4 (5.8 %)	2 (2.7 %)	
Enf musculoesquelético	65 (45.8 %)	27 (39.1 %)	38 (52.1 %)	
Enf piel mama	5 (3.5 %)	4 (5.8 %)	1 (1.4 %)	
Enf endocrino nutrición	2 (1.4 %)	0 (0.0 %)	2 (2.7 %)	
Enf riñón vías urinarias	11 (7.7 %)	9 (13.0 %)	2 (2.7 %)	
Enf reproductor mascul.	3 (2.1 %)	1 (1.4 %)	2 (2.7 %)	
Enf reproductor femem.	2 (1.4 %)	1 (1.4 %)	1 (1.4 %)	
Enf mieloproliferativas	1 (0.7 %)	1 (1.4 %)	0 (0.0 %)	
Heridas envenenam.	2 (1.4 %)	1 (1.4 %)	1 (1.4 %)	
CDM agrupados				
Enf. Circulatorio	23 (16.2 %)	6 (8.7 %)	17 (23.3 %)	n.a.
Enf digestivo	11 (7.7 %)	7 (10.1 %)	4 (5.5 %)	
Enf musculoesquelético	65 (45.8 %)	27 (39.1 %)	38 (52.1 %)	
Enf riñón vías urinarias	11 (7.7 %)	9 (13.0 %)	2 (2.7 %)	
“otros quirúrgicos”	32 (22.5 %)	20 (29.0 %)	12 (16.4 %)	
Modo de ingreso				
Programado	113 (79.6 %)	53 (76.8 %)	60 (82.2 %)	0.427
Urgencias	29 (20.4 %)	16 (23.2 %)	13 (17.8 %)	
Destino post quirúrgico	N=141	N=69	N=72	
UCI	26 (18.4 %)	8 (11,6 %)	18 (25,0 %)	0,040
Sala convencional	115 (81.6 %)	61 (88,4 %)	54 (75,0 %)	
Ingreso UCI	N=25	N=8	N=17	0.233
Media días (DS)	4.6 días (SD 8.9) (rango 1-41)	1.5 días (SD 1.0) (rango 1.40)	6.1 días (SD 10.5) (rango 1-41)	

PMR				0.059
Media (DS)	4.179 (6.588) (rango 0.654-43.472)	3.107 (3.667) (rango 0.721-29.064)	5.192 (8.376) (rango 0.654-43.472)	

6.4.4. VARIABLES DEL ESTUDIO

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en las variables presencia de reposo durante el ingreso, mortalidad durante el ingreso, destino al alta, utilización de medicación contraindicada, uso de antieméticos, neurolépticos o analgésicos mórnicos como medicación contraindicada, (número de fármacos contraindicados, presencia de complicaciones durante el ingreso y presencia de complicaciones psiquiátricas (**Tabla 21**).

El uso de rotigotina se asoció a una mayor duración del ingreso hospitalario, (8.0 días en el grupo que no recibió rotigotina (IC₉₅ = [6.23; 9.71], rango 1.0-45.0) frente a 11.3 días en el grupo que recibió rotigotina (IC₉₅ = [9.01; 13.59], rango 1.0-65.0), diferencia de medias -3.330 (IC₉₅= [-6.208; -0.453]) (**Figura 8**); mayor duración del reposo (2,2 días en el grupo sin rotigotina (IC₉₅= [1.54; 2.90], rango 1.0-16.0) y 4.5 días en el grupo que recibió rotigotina (IC₉₅= [3.06; 5.99], rango 1.0-38.0), diferencia de medias -2.305 (IC₉₅= [-3.912; -0.698]) (**Figura 9**), y a la mayor frecuencia en la administración de tratamiento anti parkinsoniano durante el ingreso hospitalario, (87.0 % y 98.6 %, OR: 10.8 IC₉₅= [1.33-87.68]).

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Figura 8: Estancia media

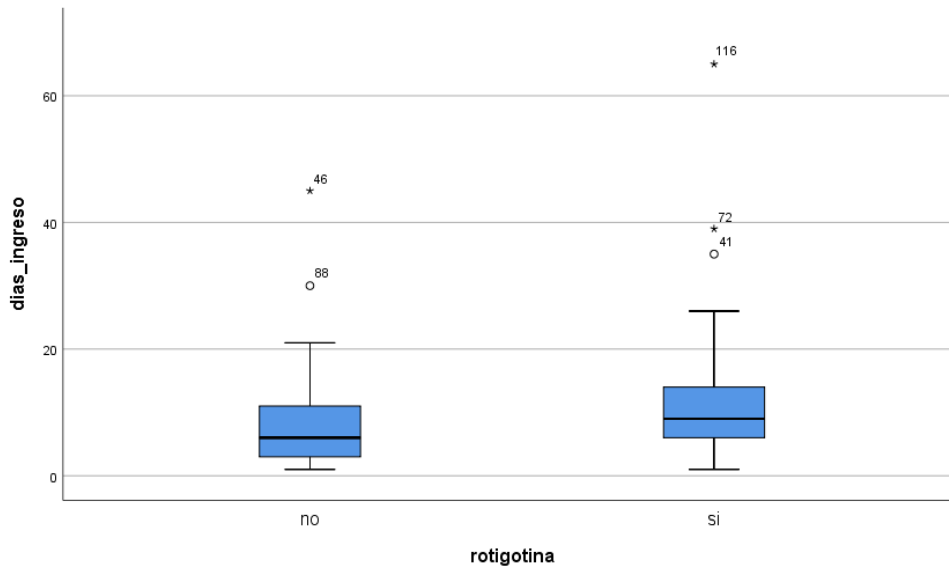


Gráfico de cajas que expresa el valor de la mediana (línea central), de los cuartiles (extremos de las cajas), el rango (extremos de las barras verticales) y los valores fuera de rango.

Estancia media (días). Grupo sin rotigotina: media 8.0 días en el grupo que no recibió rotigotina (IC_{95%} = [6.23; 9.71], rango 1-45 días. Grupo con rotigotina: media 11.3 días (IC_{95%} = [9.01; 13.59], rango 1-65 días.

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Tabla 9: Duración del reposo

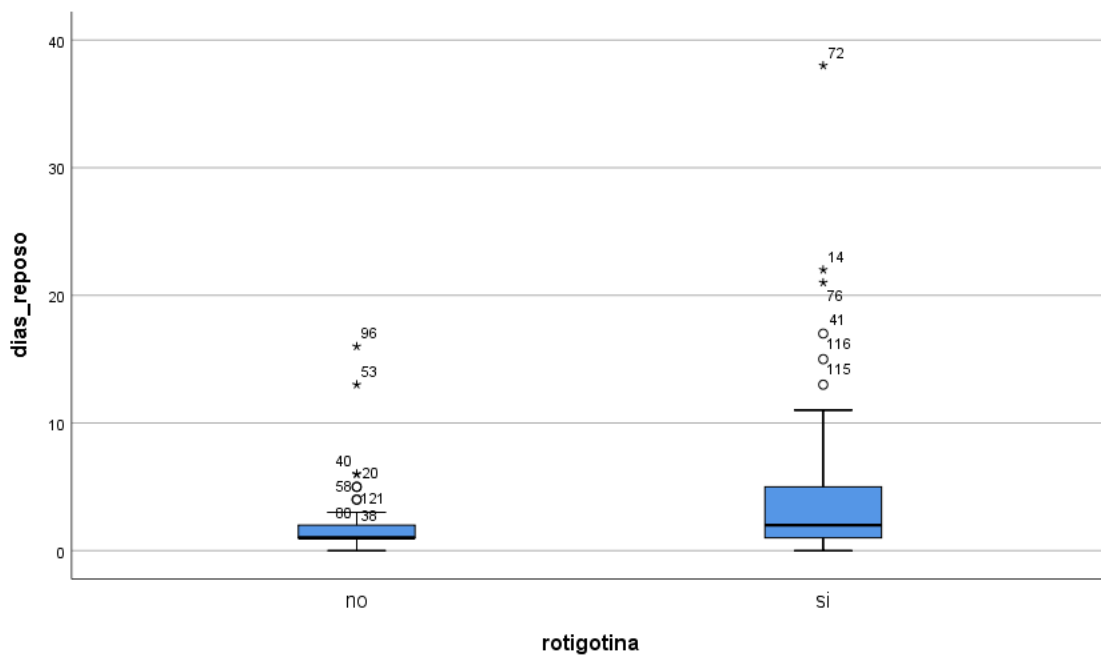


Gráfico de cajas que expresa el valor de la mediana (línea central), de los cuartiles (extremos de las cajas), el rango (extremos de las barras verticales) y los valores fuera de rango.

Duración del reposo (días). Grupo sin rotigotina: media 2,2 días (IC₉₅= [1.54; 2.90]) rango 1-16 días. Grupo con rotigotina: media 4.5 días en el grupo que recibe rotigotina (IC₉₅= [3.06; 5.99], rango 1-38 días

Tabla 21: Variables de resultados del estudio de los pacientes post protocolo según la administración de rotigotina sustitutiva

VARIABLES	GLOBAL Nº=142	SIN ROTIGOTINA Nº=69	ROTIGOTINA Nº=73	P
Duración del ingreso Media días (DS)	9.7 (8.8) (rango 1.65)	8.0 (7.2) (rango 1-45)	11.3 (9.8) (rango 1-65)	0.024

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

Reposo	129 (90.8 %)	60 (87.0 %)	69 (94.5 %)	0.118
Duración reposo	N=129	N=60	N=69	0.005
Media días (DS)	3.4 (4.9) (rango 1-38)	2.2 (2.6) (rango 1-16)	4.5 (6.1) (rango 1-38)	
Destino al alta				n.a.
Exitus	8 (5.6 %)	3 (4.3 %)	5 (6.8 %)	
Domicilio	92 (64.8 %)	47 (68.1 %)	45 (61.6 %)	
Convalecencia	34 (23.9 %)	17 (24.6 %)	17 (23.3 %)	
Traslado	8 (5.6 %)	2 (2.9 %)	6 (8.2 %)	
Mortalidad	8 (5.6 %)	3 (4.3 %)	5 (6.8 %)	0.391
Alta a domicilio	N=134 92 (68.7 %)	N=66 47 (71.2 %)	N=68 45 (66.2 %)	0.530
Fármacos contraindicados	107 (75.4 %)	56 (81.2 %)	51 (69.9 %)	0.118
Antieméticos	89 (62.7 %)	45 (65.2 %)	44 (60.3 %)	0.543
Neurolépticos	27 (19.0 %)	13 (18.8 %)	14 (19.2 %)	0.959
Mórficos	28 (19.7 %)	13 (18.8 %)	15 (20.5 %)	0.798
Número fármacos				
Uno	76 (53.5 %)	43 (62.3 %)	33 (45.2 %)	0.276
Varios	31 (21.8 %)	13 (18.8 %)	18 (24.7 %)	
Complicaciones	54 (38.0 %)	25 (36.2 %)	29 (39.7 %)	0.668
Complicaciones psiquiátricas	37 (26.1 %)	19 (27.5 %)	18 (24.7 %)	0.696
Tratamiento anti parkinsoniano durante el ingreso	132 (93.0 %)	60 (87.0 %)	72 (98.6 %)	0.007

La asociación entre la estancia media y el uso de rotigotina no se mantuvo al ajustar por variables de confusión (control actual del parkinsonismo, diagnóstico del parkinsonismo, destino post quirúrgico inmediato) mediante análisis de la varianza factorial por el modelo lineal general univariante ($F= 1.165$, $p=0.290$)

Se realizó un análisis de regresión logística binaria incluyendo todas las variables con $p<0.1$. Tras el análisis de regresión logística, (índice de Charlson, centro de control actual del parkinsonismo, diagnóstico del parkinsonismo, uso previo de agonistas, presencia de deterioro cognitivo, destino post quirúrgico inmediato y PMR) únicamente el control previo del parkinsonismo en otro centro se asoció de forma independiente con el uso de rotigotina durante el ingreso (**Tabla 22**)

Tabla 22

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
charlson	-,144	,091	2,507	1	,113	,866	,725	1,035
dxlike	-,527	,498	1,118	1	,290	,590	,222	1,568
control_actual	,815	,396	4,223	1	,040	2,258	1,038	4,911
agonista (1)	-,415	,396	1,099	1	,295	,661	,304	1,434
deterioro_cognitivo (1)	,523	,411	1,621	1	,203	1,687	,754	3,776
peso_medio_relativo	,053	,043	1,523	1	,217	1,055	,969	1,148
destinoquirlike	-,566	,550	1,060	1	,303	,568	,193	1,668
Constante	1,075	1,296	,687	1	,407	2,929		

6.5. OBJETIVO SECUNDARIO 3. EVOLUCION DE LA INSTAURACION DEL PROTOCOLO

6.5.1. EVOLUCION DEL CUMPLIMIENTO

Durante el periodo post protocolo, de los 142 pacientes con parkinsonismo ingresados, 73 (51.4 %) recibieron tratamiento sustitutivo con rotigotina mientras que en 69 pacientes (48.6 %) no se realizó. La adherencia al protocolo fue mayor en los primeros años de instauración 2011 (56.5 %) y 2012 (69.4 %) que, en los siguientes, 2013, (36.6 %) y 2014 (47.6 %). ($p=0.032$, test de Chi cuadrado). (**Tabla 23**).

Tabla 23: Evolución del cumplimiento del protocolo

	GLOBAL	SIN ROTIGOTINA	ROTIGOTINA
2011	23 (16.2 %)	10 (43.5 %)	13 (56.5 %)
2012	36 (25.4 %)	11 (30.6 %)	25 (69.4 %)
2013	41 (28.9 %)	26 (63.4 %)	15 (36.6 %)
2014	42 (29.6 %)	22 (52.4 %)	20 (47.6 %)
TOTAL	142 (100.0 %)	69 (48.6 %)	73 (51.4 %)

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

La necesidad de mejorar el control y tratamiento de los pacientes con EPI o parkinsonismo durante su ingreso hospitalario ha quedado demostrada en la literatura. Estos pacientes muestran un incremento de la estancia media [117] [122] [123] [130] [135] [136] [138] [139] [141] [143] [144] [145] [148] [149] [150] [151] [154] [156] [157] [158] [159] [160], morbi mortalidad durante el mismo [117] [122] [130] [135] [136] [137] [138] [139] [140] [141] [142] [143] [144] [155] y son dados de alta con un mayor grado de dependencia que la población general [130] [134] [144] [157] [158] [159] [163]. Recientemente ha quedado demostrado que estos hallazgos se relacionan con la omisión o retraso en el tratamiento sintomático de su enfermedad durante su ingreso y con el uso de medicación no indicada [84] [87] [88] [125]. Aunque son múltiples las medidas recomendadas para mejorar esta situación [68] [79] [82] [94] [98] [196] [198] [200] [201] [202] [203] [204] [205] [221] [228] [229] en pocos casos han demostrado su utilidad y, en estos últimos, con un consumo de recursos elevado [212].

7.1. DISEÑO DEL PROTOCOLO DE ACTUACION

El primer objetivo fue el diseño de un protocolo de actuación frente a pacientes con parkinsonismo ingresados en unidades quirúrgicas; este protocolo incluye tanto medidas generales sobre la corrección y mantenimiento del tratamiento habitual y uso de medicación contraindicada como la continuación de la estimulación dopaminérgica en aquellos casos en que el tratamiento habitual debe ser suspendido. Consideramos que sus principales características requerían la facilidad de aplicación en cualquier centro hospitalario, un consumo razonable de recursos y su sostenibilidad en el tiempo. Por ello, debía ser independiente de la participación del neurólogo, no siempre disponible en todos los centros. Debía recoger las principales recomendaciones plasmadas en las múltiples revisiones publicadas incluyendo tanto las recomendaciones generales del tratamiento como un método de sustitución farmacológica durante los periodos de ayuno o imposibilidad de administración oral [68] [200] [201] [202] [203] [204].

El interés general por estos cuidados es limitado. En encuestas dirigidas a profesionales implicados en sus cuidados, únicamente respondieron el 19 % de los encuestados [98]. Estudios sobre la implantación de Guías Clínicas en la EPI muestran una participación inferior al 10 % por parte de los neurólogos [265]; situación que es común en la mayor parte de guías [266]. Las causas de esta falta de interés son múltiples; incluyen el mantenimiento de actitudes rutinarias, desconocimiento de su existencia o la falta de convencimiento sobre su utilidad [265] [266] [267] [268]. Por otra parte, las guías también deben cumplir unas características que faciliten su aceptación, especialmente deben demostrar su utilidad y deben utilizar una correcta estrategia de difusión [265] [268] [269]. Otra característica importante de una guía es el consumo de recursos razonable. En relación con el control de pacientes con EPI o parkinsonismo ingresados, la creación de unidades especializadas puede mejorar la asistencia a pacientes con parkinsonismo [212] como sucede en población geriátrica con otras patologías [217]. Sin embargo, esta medida es costosa, limitada y no está al alcance de todos los centros.

El objetivo principal de la guía, fundamentado en la relación entre la alteración de tratamiento y la morbi mortalidad de los pacientes con parkinsonismo [33] [84] [87] [125] [196] [197], es el mantenimiento de la estimulación dopaminérgica de forma continua en pacientes que se someten a una intervención quirúrgica; de forma habitual, estos pacientes son sometidos a ayuno y frecuentemente se interrumpe o altera su tratamiento habitual [72] [73] [75] [92] [94] [101] [201] [218] [219] [220] [221].

Como se ha destacado, es importante el convencimiento de los facultativos sobre la necesidad de una guía y su eficacia [265] [266] [267] [268]. Ha quedado demostrada en diferentes trabajos la necesidad de mejorar el conocimiento de los facultativos en este grupo de enfermedades [79] [82] [98]. Los programas formativos mejoran estos conocimientos sobre la enfermedad, aunque no han sido capaces de demostrar su impacto en la asistencia habitual [211]. La diversidad de facultativos implicados en el cuidado de estos pacientes, diferentes especialidades quirúrgicas, añade más problemas en la difusión del mismo. Por ello, aunque el protocolo se divulgó en todos los ámbitos, el proceso formación específica se realizó en el Servicio de Anestesia y Reanimación; de esta forma se redujo el número de facultativos implicados mejorando la estrategia de difusión, tal como se recomienda en la literatura [265] [268] [269].

Dentro de las recomendaciones de la literatura destaca el uso de alertas informáticas; utilizadas tanto en la detección de los pacientes ingresados como el uso en interacciones farmacológicas [98] [198] [201] [202]. La eficacia en la detección de la alarma informatizada depende de la exactitud de la codificación; errores en la misma pueden alcanzar más del 25 % [215]. Para minimizar esta situación, en el protocolo se incluyeron dos sistemas de alerta; el primero ligado a la codificación de los diagnósticos de los pacientes seguidos en nuestro Centro y el segundo asociado a la prescripción informatizada de fármacos utilizados en el tratamiento de EPI o parkinsonismos.

La literatura también destaca el uso de alertas informatizadas basadas en interacciones farmacológicas, aunque, en ocasiones, con escasa repercusión en la modificación de las pautas de administración, hasta en un 70 % de casos [97], o sin repercusión funcional cuando esta se consigue una mejoría de la prescripción [96]. El desarrollo del sistema en nuestro Centro, no permitió definir un sistema de interacciones farmacológicas; reduciéndose su uso a la mejora de la identificación de los pacientes como se ha comentado.

Ante la necesidad de supresión de tratamiento sintomático por vía oral, se han recomendado múltiples medidas para preservar la estimulación dopaminérgica [72] [73] [75] [92] [93] [94] [99] [100] [101] [[201] 218] [219] [220] [221]. El uso de rotigotina transdérmica destaca sobre el resto por su accesibilidad, especialmente después de demostrar su seguridad perioperatoria [103]. Su uso se recoge en múltiples guías [94] [202] [221] incluso con protocolos de uso [94] [200] [229]. Por ello, se eligió la rotigotina transdérmica como método de sustitución del tratamiento habitual.

Entre otras medidas para mejorar el manejo de estos pacientes destaca la consulta a los servicios de neurología independientemente de la causa del ingreso [201]. Sin embargo, estas medidas han tenido una repercusión variable tanto en el control de la medicación como en la mejoría del estado funcional de los pacientes [33] [83]. También se ha planteado la presencia de enfermería especializada, situación altamente demandada en algunas encuestas [98], aunque sin estudios sobre su repercusión en la práctica habitual y posible repercusión clínica. Otra de las medidas que ha demostrado beneficios clínicos, al menos en algunos parámetros, ha sido la atención en unidades especializadas [212]. No se ha considerado incluir algunas de estas medidas fundamentalmente debido a su

mayor complejidad con la consiguiente limitación en la posible implantación en otros centros o por su elevado coste en relación con la limitación de los resultados obtenidos de acuerdo con la literatura.

7.2. CAUSAS DEL INGRESO

Durante el periodo de estudio ingresaron un total de 26720 pacientes en las diferentes áreas quirúrgicas del Hospital. De ellos, en 305 (1.14 %) constaba el antecedente de EPI o parkinsonismo, algo superior a la proporción reflejada en los primeros trabajos en torno al 0,7 % [188]; 96 pacientes (0.4 %) con antecedentes de EPI ingresaron para tratamiento quirúrgico de su enfermedad, ECP, o situaciones derivadas de la misma; esto supone el 31.5 % de los ingresos con parkinsonismo del total de ellos; los restantes, 209 (0.8 %) ingresaron por motivos quirúrgicos no directamente relacionados con el parkinsonismo. Por lo tanto, el propio parkinsonismo suele ser una causa frecuente de ingreso hospitalario el 31,5 % de todos los ingresos con antecedente de parkinsonismo, similar a las cifras reflejadas en la literatura entre 24.7 % y 47.8 % [161] [270] [271], aunque en estudios generales medico quirúrgicos se obtienen cifras inferiores, en torno a 16.6 % [188].

La causa de ingreso más frecuente fue el CDM 8, (enfermedades del sistema musculoesquelético) con 96 casos (46.8 %), seguido del grupo 5 (enfermedades del sistema circulatorio) en 32 casos (15.6 %), grupo 6 (enfermedades del sistema digestivo) con 19 pacientes (9.3 %) y grupo 11 (enfermedades del riñón y vías urinarias) con 13 casos y un 6.3 %; el resto de CDM presentan una frecuencia inferior al 5 %. Es difícil comparar nuestros resultados con los de la literatura fundamentalmente debido a los diferentes métodos de clasificación de los diagnósticos; únicamente un trabajo utiliza los CDM como clasificación diagnóstica [127]. Los trabajos también difieren en la población estudiada; la mayoría de estudios incluyen todos los ingresos hospitalarios y no únicamente los quirúrgicos [31] [33] [126] [127] [128] [153] [155] [158] [159] [160] [161] [187] [188] [270] [272] [273] [274] [275] [276]. Por otra parte, mientras algunos trabajos excluyen al propio parkinsonismo como causa del ingreso, en otros se contabiliza como un diagnostico más [158] [161] [186] [188] [270] [271] [274] [276] [277].

Cuando se excluye el parkinsonismo, los motivos más frecuentes de ingreso son las infecciones o las fracturas [31] [33] [84] [126] [128] [153] [155] [158] [159] [161] [187] [188] [272] [273] [274] [275]; menos relevantes son otros diagnósticos como los procesos cardiovasculares [128] [158] [160] [161] [188] [272] [273] [274], aunque son la segunda causa en algunas series, pudiendo alcanzar el 18 % de los mismos [127] [160] [161] [188] [272] [274]. En el único trabajo que sigue la clasificación CIE-9, la causa más frecuente son las enfermedades del sistema respiratorio en 24 % seguido de enfermedades del sistema circulatorio en 18 % [127]. Un reciente meta análisis, que incluye alguno de los artículos anteriores, muestra que la causa más frecuente de ingreso es la infección (22 %) seguido de caídas/fracturas en un 18 % o eventos cardiovasculares en un 13 %; la propia enfermedad supone hasta un 19 % de los ingresos [278].

A pesar de las diferencias metodológicas, en nuestro estudio las principales causas de ingreso siguen siendo el grupo de enfermedades musculoesqueléticas y el grupo de enfermedades cardiovasculares, que pueden equipararse a los principales trabajos de la literatura.

Las causas de ingreso varían en relación tanto con la evolución de la enfermedad como con la edad del paciente. Los ingresos de pacientes con parkinsonismos juveniles o de pacientes más jóvenes con EPI, suelen deberse a procesos de la propia enfermedad o a problemas infecciosos [128] [163] [186]; los pacientes mayores de 65 años presentan con más frecuencia problemas traumatológicos como causa de ingreso [128]. En nuestra muestra, podemos ver que la edad media de los pacientes de los grupos musculoesquelético 76.4 años (IC₉₅= [74.83; 77.98]) (rango 57-94) y del grupo de enfermedades genitourinarias 77.5 años (IC₉₅= [72.52; 82.41]) (rango 58-87) es mayor que la media de los grupos de enfermedades circulatorias 74.4 años (IC₉₅= [72.51; 76.36]) (rango 65-86) o en u otros procedimientos quirúrgicos 73.0 años (IC₉₅= [70.15; 75.94]) (rango 53-91); así, el motivo de ingreso correspondiente a enfermedades musculoesqueléticas varía desde el 36.8 % en los pacientes menores de 65 años hasta el 56.3 % en los mayores de 80 años acorde con lo descrito en la literatura [128].

Pocos estudios comparan las causas de ingreso de los pacientes con parkinsonismo respecto a la población general. La mayor parte de ellos coinciden en señalar las causas infecciosas y las caídas con o sin fractura [153] [160] [161] [270] [273], junto con una

menor proporción de pacientes con neoplasias [160] [161] o con enfermedades cardiovasculares [161]. La neumonía, infecciones urinarias o fracturas como causa de ingreso hospitalario es entre 1.5 a 2.6 veces más frecuente en pacientes con parkinsonismo respecto a la población general [155] [160] [270]) alcanzando hasta 6.3 veces mayor frecuencia la neumonía por aspiración [270].

7.3. ESTANCIA MEDIA

Una constante de los pacientes con parkinsonismo respecto a la población general que ingresan en un Hospital es el incremento de la estancia media, tanto en ingresos generales [158] [159] [174] como en pacientes con patología quirúrgica [117] [122] [123] [130] [135] [136] [138] [139] [141] [143] [144] [145] [148] [149] [151] [152] [154] [157] [159] [160] [163] [176]. Pocos trabajos no encuentran esta diferencia, en patología general [153] [161] o quirúrgica [121] [162]. Aunque intuitivamente se planteó la posible relación entre las irregularidades del tratamiento de los pacientes con parkinsonismo durante el ingreso hospitalario con el aumento de las complicaciones, deterioro motor y sus consecuencias en mortalidad, incremento de la estancia media o destino al alta con mayor dependencia, solo recientemente se ha mostrado esta relación [84] [87] [88] [125]. También de forma intuitiva, se han planteado diferentes medidas para mejorar la atención a los pacientes con parkinsonismo durante el ingreso hospitalario, tal como se ha comentado en la introducción; a pesar de ello, solo en un pequeño grupo de pacientes, alguna de las medidas propuestas ha supuesto una reducción de la estancia media; entre ellas la creación de unidades de ingreso especializadas [213] o las alertas informáticas sobre el tratamiento, aunque en este caso no alcanzó la significación estadística [86]. Nuestro estudio ha demostrado una reducción significativa de la estancia media hospitalaria de 17,4 días en el grupo pre protocolo a 9,7 días tras la implantación del mismo, con una diferencia de medias de -7.705 (IC₉₅= [-12.899; -2.511]). Incluso, esta diferencia se mantiene significativa tras la corrección por el resto de variables con diferencias significativas entre ambos grupos, sexo y modo de admisión mediante análisis de la varianza factorial por el modelo lineal general univariante (F=4.197, p<0.0001).

Es evidente que, además de la puesta en marcha el protocolo, no pueden descartarse que otras medidas generales implantadas en el centro que hayan permitido la reducción de la estancia media; algunos trabajos demuestran una reducción de la estancia media de los pacientes con parkinsonismo en la última década, aunque sin comparación con un grupo control [126]. Sin embargo, no se observaron diferencias en la estancia media en una muestra estratificada aleatoria por género, edad, sexo y año de ingreso hospitalario de pacientes quirúrgicos en el mismo periodo de tiempo; la estancia media entre el periodo pre protocolo y post protocolo (39.8 días (IC₉₅= [36.16; 43.50]) en el grupo pre protocolo y de 40.4 días (IC₉₅= [37.90; 42.83]), en el grupo post protocolo).

7.4. MORTALIDAD

La mortalidad intrahospitalaria de pacientes con parkinsonismo es variable en función de la patología que genera el ingreso. En ingresos por causas generales oscila entre el 4 y 12 % [84] [125] [126] [127] [128], mientras que si la causa de ingreso es el propio parkinsonismo se reduce hasta el 2.5 % [127]; en ingresos quirúrgicos, por fracturas se sitúa entre el 5 y 10 % [107] [129] [137]. El primer estudio sistematizado en pacientes quirúrgicos comparados con población general mostró una mortalidad intrahospitalaria del 7.3 % [123]. Esta mortalidad se reduce significativamente cuando se estudian patologías concretas como cirugía protésica o fusión vertebral, cifrándose alrededor del 3-4 % [110] [151]; o incluso por debajo del 1 % [120] [135] [138] [143] [148] [149]; en algunos casos llega hasta la ausencia de mortalidad [144] [154]. Comparando con la población general, mientras que algunos trabajos encuentran una mayor mortalidad en pacientes con parkinsonismo que en controles hasta alcanzar una OR de entre 1.2 y 2.5 [137] [139] [152] [155], otros, especialmente aquellos que muestran una mortalidad basal baja en ambos grupos, no encuentran diferencias [121] [130] [135] [138] [143] [144] [145] [148] [149] [151] [282]. Nuestro estudio muestra una mortalidad global de 4.8 %, inferior a la mortalidad en la mayor parte de estudios con muestras generales o amplias [123] [125] [127] [153]. La mortalidad se relacionó con la presencia de complicaciones durante el ingreso; la presencia de complicaciones se asocia con un aumento significativo de la (1.6 % y 9.8 %, $p=0.009$, OR=6.757 [IC₉₅= (1.397; 32.671)]. Aunque recientes estudios han mostrado una relación entre las irregularidades del tratamiento durante el ingreso y

la mortalidad hospitalaria [87] [88] [125] no hemos observado una reducción de la mortalidad tras la implantación del protocolo (3.0 % en el grupo pre protocolo y 5.6 % en el grupo post protocolo, $p=0.324$). Tampoco existe en la literatura referencias sobre el impacto de las distintas medidas en la mortalidad intrahospitalaria.

7.5. DESTINO AL ALTA

Hasta un 26 % de los pacientes con EPI o parkinsonismo son trasladados a centros con mayor dependencia funcional tras el alta hospitalaria [Tan 1998][158]; esta proporción es significativamente mayor que en la población general [121] [134] [144] [145] [157] [159] [163]. La presencia de parkinsonismo supone un riesgo de 4.9 mayor que los controles de no ser dado de alta a domicilio [144]. Y este incremento de riesgo alcanza incluso las formas de parkinsonismo juvenil, corregido por características demográficas [163]. En nuestro trabajo, el 31.7 % de pacientes con parkinsonismo no son dados de alta a domicilio, aunque sin diferencias tras la implantación del protocolo (32.3 % en el grupo pre protocolo y 31.2 % en el grupo post protocolo). El porcentaje es similar a la mayor parte de trabajos que la cifran en torno al 25 % [121] [145] [158] aunque en algunos casos alcanza más del 50 % [144]. Aunque también en este caso, se ha demostrado una relación entre las irregularidades del tratamiento y el destino al alta [88] [125], no hemos observado diferencias tras la implantación del protocolo. Tampoco existe evidencia sobre la eficacia de las medidas propuestas en la literatura en la modificación del alta hospitalaria; incluso, en aquellas medidas que muestran cierto efecto sobre la reducción de la estancia media, no producen cambios en el destino al alta [213].

La presencia de complicaciones se relaciona con una mayor frecuencia de alta a otros centros asistenciales en lugar de domicilio (74.7 % en el grupo sin complicaciones y 46.7 % en el grupo con complicaciones, $p<0.0001$, OR:3.367 (IC₉₅= [1.692; 6.711]) aun sin relación con la estancia hospitalaria (11.4 días en el grupo sin complicaciones (IC₉₅= [9.11; 13.63]), respecto al grupo con complicaciones, media de 14.6 días (IC₉₅= [11.00; 18.28]), $p=0.153$).

7.6. REPOSO

La mayoría de pacientes, 188, fueron sometidos a reposo, 90.0 %.; la duración media del mismo, fue de 4,1 días con un mínimo de 1 día y un máximo de 45 días (IC₉₅= [3.16; 4.96]); sin diferencias entre los grupos pre y post protocolo en la presencia de reposo (88.1 % y 90.8 % en cada grupo respectivamente, p=0.532) o en la duración del mismo, aunque algo menor en el grupo post protocolo (5.4 días (IC₉₅= [3.21; 7.57]) y de 3.4 días (IC₉₅= [2.59; 4.31]), p=0.102). Este parámetro no ha sido valorado habitualmente en la literatura

7.7. RELACION CON LAS VARIABLES

Se ha destacado previamente, la relación entre las irregularidades en el tratamiento de los pacientes con parkinsonismo y el aumento de la estancia media y la mortalidad [84] [88]. De la misma forma, hemos analizado los posibles factores responsables de la reducción de la estancia media observada en nuestro trabajo.

7.7.1. COMPLICACIONES DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO

Desde el comienzo del uso de levodopa en el tratamiento sintomático de la EPI o parkinsonismos se destacó el riesgo de complicaciones que supone su interrupción en estos pacientes, especialmente durante una intervención quirúrgica [69] [70] [72] [73] [74] y su elevada frecuencia, especialmente complicaciones psiquiátricas e infecciosas [71] [109].

El primer estudio con grupo control de Pepper et al. en 1999 sobre pacientes con EPI o parkinsonismo ingresados demostró un aumento del riesgo de complicaciones

especialmente infecciosas respiratorias y urinarias (incremento del riesgo casi 4 veces mayor que la población general), así como de delirio en el post operatorio (2,5 veces la población general) [123]. La mayor parte de trabajos coinciden en destacar la presencia de infecciones, alteraciones psiquiátricas o delirium y caídas como las complicaciones más frecuentes, aunque discrepan en su frecuencia; el delirium aparece entre el 10 y 30 % de los pacientes intervenidos [33] [83] [109] [131] [132] [143] [146], incluso hasta el 60 % [71]; en otras series es inferior entre 2 y 5 % [110] [117] [121] [122]. Las infecciones urinarias se presentan entre un 4 hasta un 40 % de los casos [110] [131] [136] [137] [138] [141] [148] [149], escasamente con frecuencias inferiores al 2 % [121] [122]; neumonía desde un 2.5 % hasta un 26 % [110] [117] [121] [137] o caídas desde un 1.5 % hasta un 18 % [33] [84] [134] [141]. Otras, como las cardiovasculares, se han descrito menos frecuentemente, entre un 3 y 8 % [138], o cerebrovasculares alrededor del 1 % [117] [121] [143], curiosamente más elevado en otras series [136] [137]; o la elevada frecuencia de decúbitos entre el 6 % y el 13 % [117] [131]. La mayor parte de estudios también coinciden en demostrar un incremento de las complicaciones en los pacientes con parkinsonismo respecto a la población general [123] [134] [145] [136] [139] [141] [144] [148]; son escasos los que no encuentran esta relación [121] [145] [149] [150]. Pepper demuestra una RR incrementada entre 2 y 3 en la mayor parte de complicaciones psiquiátricas e infecciosas [123], hasta RR 2.72 en presencia de trombosis venosa profunda [136] o un riesgo incrementado 1.6 en la mayor parte de complicaciones, especialmente infecciosas [136]. Estos trabajos en pacientes quirúrgicos han sido replicados en estudios hospitalarios generales mostrando, de la misma manera, un incremento significativo de la morbilidad en los pacientes con parkinsonismo respecto a los ingresos generales [33] [154]. Las conclusiones discrepantes en los trabajos que no muestran diferencias con la población general podrían explicarse por la elevada morbilidad de ambos grupos. Así, en el estudio de Enemark et al. alcanza más del 50 % en ambos grupos [146], o por el tipo de patología restringida estudiada, [148] [149]. En nuestra población, 82 pacientes (39.2 %) presentaron alguna complicación post operatoria; estas cifras globales son similares a las que se describen en la literatura que oscilan entre el 20 % [110] [148] [149], hasta casi el 50 % [71] [83] [132] [134] [141] [144] [146]. En algún estudio esta frecuencia es menor, alrededor del 10 % [121] [138]. Del

total de nuestros pacientes, 50 presentaron complicaciones psiquiátricas, (23.9 %); datos también similares a los publicados previamente [83] [109] [131] [132] [146] [143].

Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de complicaciones en los grupos pre y post protocolo (41.8 % y 38.8 % respectivamente) evidenciando que la implantación del protocolo no ha supuesto una modificación en la frecuencia de las complicaciones. Tampoco algunas de las medidas descritas en la literatura, como el control de la medicación por parte del paciente [33], consulta precoz a neurología [33] [83] [84] han demostrado un impacto positivo en la reducción de las complicaciones hospitalarias; únicamente la atención en unidades especializadas, que también ha demostrado su utilidad en reducción de las complicaciones en otras patologías especialmente geriátricas [218], redujo la presencia de delirium en un trabajo [213]; mismo trabajo que también muestra una disminución de la estancia media; aunque es significativo que en el grupo de intervención ningún paciente presentó problemas psiquiátricos mientras que solamente apareció en un 5 % en el grupo control, muy por debajo de lo descrito previamente.

7.7.2. MEDICACION CONTRAINDICADA

Los principales fármacos considerados contraindicados son los antagonistas de receptores D2 dopaminérgicos (generalmente antieméticos y procinéticos, y neurolépticos típicos y algún atípico) así como algunos antagonistas del calcio, antiarrítmicos y anticonvulsivantes [26] [27] [35] [36] [37] [38]. No son habitualmente considerados en este grupo los analgésicos mórficos; los hemos considerado también como fármacos no indicados cuando coincidían con la IMAO B (rasagilina, anteriormente selegilina) [261] por el incremento del riesgo de desarrollar un síndrome serotoninérgico [43].

La mayor parte de estudios cifran el uso de medicación contraindicada entre un 15 y un 30 % [31] [84] [87] [95] alcanzando, en algunos, más del 40 % de los ingresos [32] [96]. En situaciones especiales como en residencias de larga estancia con pacientes con EPI avanzados y frecuente presentación de síntomas psicóticos, la situación no es mejor; hasta el 60 % de las nuevas prescripciones de neurolépticos corresponden a fármacos

no indicados [38]. También hay trabajos más optimistas que cifran el uso de medicación contraindicada en un 9 % de los ingresos [85], curiosamente este trabajo también encuentra una baja proporción de irregularidades en el tratamiento. En nuestro trabajo, 126 pacientes recibieron medicación contraindicada (60.6 %) situándolo por encima del resto de trabajos de la literatura. Una posible explicación de esta diferencia es nuestra definición de fármaco no indicado que incluye la asociación de IMAO B con analgésicos derivados mórficos; esta situación, que ocurrió en 33 pacientes de nuestros pacientes (15.9 %), no se ha tenido en cuenta en otros trabajos [31] [32] [84] [87] [95] [96]; si eliminamos este grupo, el uso de fármacos contraindicados afecto al 45.9 % de los pacientes ingresados, aunque sigue siendo elevada. De estos pacientes, 94 recibieron antieméticos (45,2 %); neurolépticos fueron prescritos en 45 pacientes (21.6 %); 33 pacientes (15,9 %) recibieron derivados mórficos. La mayor parte recibieron un solo fármaco contraindicado, 92 pacientes (44.2 %), mientras que 34 (16.3 %) recibieron varios.

El uso de medicación contraindicada fue significativamente mayor en el periodo post protocolo que en el pre protocolo; en el primer grupo un 74,6 % de los pacientes recibieron medicación contraindicada frente a un 28.8 % del segundo grupo ($p < 0.0001$, OR:20.408, (IC₉₅= [7.752; 55.556])); incluso el uso de más de un fármaco contraindicado es más frecuente en el grupo post protocolo (23.2 %) que en el grupo pre protocolo (1.5 %), (OR:8.000, (IC₉₅= [1.028; 62.500] $p=0.021$). Como se ha comentado, la nueva prescripción electrónica permitía la incorporación de bloques de prescripción estandarizados, especialmente en pacientes quirúrgicos, que incluyen de forma habitual el uso de analgésicos y antieméticos; sin embargo, no permitía la implantación de alertas informatizadas sobre interacciones farmacológicas. Por ello, el incremento de la presencia de medicación contraindicada en el periodo post protocolo puede deberse más al uso de esta prescripción estandarizada que al uso de medicación contraindicada prescrita de forma activa. En este sentido destaca que, analizando el tipo de medicación contraindicada, el uso de antieméticos y analgésicos mórficos es significativamente mayor en el grupo post protocolo que en el pre protocolo (7.6 frente a 62.7 % en el caso de los antieméticos, y 7.6 % frente a 19.7 % en el caso de los analgésicos mórficos); mientras que el uso de neurolépticos, que precisan una prescripción activa, muestra una diferencia menor (16.7 % frente a 23.9 %, no significativa). Incluso, si observamos

únicamente los pacientes que recibieron alguna medicación contraindicada, el uso de neurolépticos fue más frecuente en el grupo pre protocolo (57.9 % y 35.3 %, $p=0.029$). A pesar que los analgésicos derivados mórficos también se incluyen en los protocolos de tratamiento, las diferencias son menores que con los antieméticos por la menor proporción de pacientes en los que su uso puede considerarse contraindicado, limitado a aquellos que reciben simultáneamente IMAO B (15.9 %). Estos datos sugieren que la prescripción activa de fármacos contraindicados se redujo tras la implantación del protocolo.

Los trabajos previos de la literatura no han demostrado la utilidad de las alertas en el control de la medicación contraindicada. A pesar de ser una de las medidas más recomendadas y demandadas en las revisiones [98] [198] [201] [202], su impacto en el control de las interacciones farmacológicas ha sido limitado; Morris encuentra que en el 73,1 % de los casos en los que aparece una alerta de interacción, se continua con la prescripción incorrecta; aunque existen diferencias entre las distintas unidades hospitalarias, incluso en servicios neurológicos y neuroquirúrgicos se continua en un 66,7 % [97]. Otras medidas propuestas como la atención por especialista de neurología tampoco han demostrado una reducción del uso de fármacos contraindicados [33] [83] [84]. Solamente un reciente trabajo ha mostrado una reducción de la prescripción de fármacos contraindicados tras la instauración de un sistema de alerta [96], aunque sin efecto en los otros parámetros asistenciales.

7.7.3. OTROS PARAMETROS

Uno de los apartados más destacados por la literatura ha sido la frecuente alteración en la administración del tratamiento sintomático del parkinsonismo; además del uso de medicación contraindicada, son frecuentes los retrasos u omisión de dosis. La literatura destaca la elevada frecuencia con lo que se producen alteraciones en el mismo, afectando entre el 20 al 50 % de los pacientes ingresados [31] [32] [33] [80] [83] [84] [85] [86] [87] [96]; incluso se alcanzan valores más extremos en torno al 80 % [79] [210]. Las enormes diferencias en la frecuencia de las alteraciones pueden ser explicadas, en parte, por la distinta definición de errores en la administración; Skelly define error en la

administración de la dosis si hay un retraso superior a 30 minutos [85] mientras que para Lertxundi ha de ser superior a 60 minutos [87].

Con el fin de simplificar la aplicabilidad de nuestro protocolo, no se controló la administración correcta de las dosis poniendo más énfasis en las repercusiones funcionales, como ya ha sido explicado; también hay que tener en cuenta que este protocolo se desarrolló en pleno proceso de implementación de la prescripción farmacológica por lo que no durante todo el tiempo podía aplicarse el mismo tipo de control en cuanto a la administración de los fármacos.

Otro aspecto a destacar en las irregularidades en el tratamiento, es la frecuencia con la que se suspende la medicación sintomática durante toda la duración del ingreso hospitalario; abandono cifrado entre un 2 y 10 % de los casos [31] [84] [87] [96]. En nuestro estudio, la supresión del tratamiento durante el ingreso alcanzó el 8.7 %, cifra que se encuentra dentro de lo descrito habitualmente. En el periodo previo a la instauración del protocolo, se suspendió en un 12 % de los casos, mientras que tras la instauración dicha suspensión se produjo en un 7%, aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística.

Entre medidas propuestas para un mejor control de la medicación destacan la necesidad en recoger una correcta historia clínica farmacológica, la implicación de personal facultativo especialista, colaboración del paciente o cuidadores en su control de la administración de la medicación o la mejora de la formación del personal sanitario en estas enfermedades con el fin de comprender la relevancia del tratamiento sintomático correcto [68] [79] [82] [98] [195] [200] [201] [202] [203] [204]. Pocas han podido demostrar su eficacia en la corrección de la medicación y aun menos su repercusión clínica; la consulta a neurólogo no mejora la corrección en la administración de tratamientos [33] [83] [84]; el ingreso en unidad de tratamiento especialmente formada en estos pacientes sí que mejora la corrección de la administración del tratamiento, aunque este sigue siendo incorrecto en 46 % de las dosis [214]. En nuestro protocolo, estas recomendaciones se realizaban a partir de las alertas informatizadas y eran accesibles en las direcciones indicadas en la web del hospital.

Naturalmente, sí que se observaron evidentes diferencias en el tiempo transcurrido sin estimulación dopaminérgica en el periodo peri quirúrgico. A 107 pacientes (54.3 %) se

les suspendió el tratamiento anti parkinsoniano en el periodo peri quirúrgico. El tiempo medio de supresión fue de 42.4 horas con un mínimo de 2 horas y máximo de 1080 horas (IC₉₅= [21.72; 63.16]). Fue significativamente menos frecuente la supresión del tratamiento en periodo peri quirúrgico en el grupo post protocolo (74.5 % y 46.5 %, $p < 0.0001$, OR:3.365, (IC₉₅= [1.689; 6.711])); sin embargo, la duración de la supresión no mostró diferencias entre ambos grupos (media 60.4 horas (IC₉₅= [7.47; 113.41]) en el grupo pre protocolo y media 31.3 horas (IC₉₅= [22.06; 40.46]) en el grupo post protocolo, $p = 0.279$)

7.8. ADMINISTRACIÓN DEL PROTOCOLO

Una de las características planteadas en la redacción de este protocolo es la facilidad de aplicación y, con ello, la posibilidad de exportación del mismo a otros centros hospitalarios independientemente del grado de complejidad de los mismos. Analizamos el cumplimiento de instauración del protocolo, así como los factores posiblemente relacionados con el mismo.

7.8.1. DESCRIPCIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN DEL PROTOCOLO

Aunque a partir de la aparición de la rotigotina, han sido muchas las guías que han recomendado su uso como tratamiento sustitutivo [94] [200] [221] y se han planteado protocolos de sustitución [94] [229], son escasos los trabajos que estudian su eficacia. Solo un pequeño trabajo estudia la eficacia mediante encuestas de opinión destacando los escasos efectos secundarios [229].

En nuestro trabajo, 73 pacientes (45.2 % varones y 54.8 % mujeres) recibieron rotigotina como tratamiento sustitutivo en el periodo peri quirúrgico (51.4 %); la dosis media

administrada fue de 11.5 mg al día, con un mínimo de 4 mg y máximo de 18 mg (IC₉₅= [10.40; 12.60]), similar a la escrita en la literatura [200]; la duración media del tratamiento de 61.7 horas con un mínimo de 8 horas y máximo de 720 (IC₉₅= [38.16; 85.26]). La dosis de rotigotina calculada de acuerdo con el protocolo fue de 20.3 mg de media con un mínimo de 1.8 mg y máximo de 53.5 mg (IC₉₅= [17.73; 22.96]). La dosis administrada globalmente supone un 74,3 % de media de la dosis calculada, con un máximo de 228,6 % y un mínimo de 13.2 % (IC₉₅ = [63.13; 85.4]). De acuerdo con la definición de corrección de la dosis administrada descrita en el apartado de Material y Métodos, en un 75 % de los pacientes se administró el tratamiento de forma correcta.

La mayor parte de las indicaciones fueron realizadas por el equipo de Anestesia y los equipos quirúrgicos correspondientes en un 69.9 % de los casos, mientras que en un 30.1 % se solicitó consulta a Neurología. No se observaron diferencias significativas entre los grupos prescriptores Anestesia, Servicios Quirúrgicos o Neurología en el porcentaje de rotigotina administrado respecto al calculado (63.5 %, 72.1 % y 89.8 % respectivamente, $p=0.151$); tiempo de rotigotina administrado (81,6 horas (IC₉₅= [23.58; 139.60]) en el caso de Anestesia y Reanimación, 53,3 horas (IC₉₅= [28.30; 78.31]) en los casos prescritos por Servicios Quirúrgicos y 35,1 horas (IC₉₅= [21.81; 70.37]) cuando los prescribió Neurología, $p=0.421$); sí que se encontraron diferencias en el porcentaje de administración de dosis correctas, que fue superior en el grupo prescriptor de Neurología, respecto a Anestesia y Equipos Quirúrgicos (70.4 %, 56.5 % y 100.0 % respectivamente, $p=0.003$).

También hay que destacar que, a lo largo de la implantación del protocolo, se ha ido reduciendo la necesidad de consultar a neurología para la administración del tratamiento. De esta forma, en el primer año de implantación del protocolo se realizó una consulta en 53,8 % de las prescripciones mientras que en los años sucesivos se observa una reducción hasta suponer únicamente el 15 % de los casos durante el último año.

7.8.2. FACTORES RELACIONADOS CON EL CUMPLIMIENTO

Al analizar las variables relacionadas con el cumplimiento del tratamiento sustitutivo, el estudio univariante mostró que la rotigotina fue utilizada más frecuentemente en los pacientes que eran seguidos en el otro centro (63.5 % y 44.4 %, $p=0.029$, OR: 2.171 (IC₉₅= [1.077; 4.377], $p=0.029$), en los pacientes con el diagnóstico de EPI frente a otros parkinsonismos (55.8 % frente a 34.5 % y $p=0.041$, OR: 2.392 (IC₉₅= [1.022; 5.618], $p=0.041$), pacientes sin deterioro cognitivo previo (58.9 % y 36.2 % en pacientes con deterioro, $p=0.011$, OR: 2.532 (IC₉₅= [1.232; 5.208], $p=0.011$), así como en pacientes con el destino post quirúrgico inmediato a UCI (69.2 % y 47.0 % respectivamente $p=0.040$, OR: 2.545 (IC₉₅= [1.024; 6.329], $p=0.040$), No se observó relación entre el uso de rotigotina y el resto de variables demográficas o comorbilidad. Sin embargo, tras el análisis de regresión logística binaria ninguna de las variables mantuvo la significación estadística; únicamente la presencia de deterioro cognitivo previo mostró una tendencia a una menor utilización de rotigotina, OR:1.826, (IC₉₅= [0.922; 3.617]) ($p=0.084$).

Si que se observa que los pacientes que reciben rotigotina presentan una estancia media superior a los que no la reciben en el grupo post protocolo (8.0 días frente a 11.3 días), una mayor duración del reposo (2,2 días frente a 4.5 días) y PMR mayor en los pacientes que reciben rotigotina (5.192 frente a 3.107). Estos datos, sugieren que la mayor impresión de complejidad o gravedad de los pacientes puede relacionarse con el uso más frecuente de rotigotina.

7.8.3. EVOLUCIÓN TEMPORAL

También es significativa la evolución del cumplimiento del protocolo, valorado por el porcentaje de pacientes tratados con rotigotina, a lo largo de los años observados. Como hemos visto, el grado de cumplimiento del protocolo muestra un decremento significativo en el tercer año de su implantación, pasando del 56.5 % inicial a un 36.6 %, diferencias

estadísticamente significativas ($p= 0.032$); durante el cuarto año se observa un nuevo incremento del cumplimiento hasta el 47.6 %, siendo la única diferencia entre ellos la realización de una nueva sesión informativa y formativa al personal del Servicio de Anestesia y Reanimación del centro. A pesar de que los servicios quirúrgicos implicados son múltiples, la existencia de un grupo de facultativos con un número reducido y que resultan imprescindibles para la asistencia, permite minimizar el esfuerzo formativo maximizando los resultados; con ello, se sigue facilitando la extensión a otros centros del protocolo, así como minimizar el consumo de recursos en su mantenimiento.

7.8.4. SEGURIDAD

Una de las complicaciones habituales de los agonistas dopaminérgicos es la inducción de alucinaciones o trastornos psiquiátricos, independientemente del tipo de agonista dopaminérgico [279]. Por otra parte, la presencia de complicaciones psiquiátricas de pacientes con parkinsonismo durante el ingreso hospitalario es frecuente oscilando entre un 10 y más del 30 % como hemos visto anteriormente. Aunque estudios previos han demostrado la seguridad del uso de rotigona en el periodo peri operatorio [103] así como la seguridad en el cambio de medicación dopaminérgica de forma rápida basando dicho cambio en la equivalencia de dosis [104] [105], estudiamos la relación entre el uso de rotigotina y la posible aparición de complicaciones psiquiátricas; también se han analizado los principales factores relacionados con la aparición de estas complicaciones. Las complicaciones psiquiátricas, tanto de forma aislada o en combinación con otras complicaciones, se presentaron en 50 casos suponiendo un 23.9 % de la muestra total y 61.0 % de la muestra de pacientes con alguna complicación, porcentaje similar a la mayoría de los artículos publicados [33] [83] [109] [131] [132] [143] [146]. No se ha observado una diferencia en la frecuencia de aparición de complicaciones psiquiátricas tras la instauración del protocolo, apareciendo en un 19.4 % de los pacientes del grupo pre protocolo y en el 26,1 % de los pacientes del grupo post protocolo ($p=0.293$). Tampoco se ha encontrado relación entre el tiempo medio del tratamiento con rotigotina, superior en el grupo con complicaciones, pero sin diferencias significativas (52.0 horas ($IC_{95} = [37.49; 66.58]$) y de 104.4 horas ($IC_{95} = [20.72; 187.98]$), $p=0.212$) y la dosis media

de rotigotina administrada (11.2 mg al día ($IC_{95} = [9.95; 12.36]$) con la aparición de complicaciones psiquiátricas. Incluso, comparando los pacientes tratados con rotigotina con el resto de pacientes en los que no se implantó el tratamiento sustitutivo en el periodo post protocolo, no se observaron diferencias en la aparición de complicaciones psiquiátricas; éstas aparecieron en 19 pacientes del grupo post protocolo que no recibieron rotigotina (27.5%) y en 18 pacientes en los que sí se prescribió (24.7 %).

Las principales variables relacionadas con la aparición de estas complicaciones psiquiátricas con significación estadística en el análisis univariante fueron la edad media de los pacientes significativamente menor en el grupo sin complicaciones (74,3 años ($IC_{95} = [75.98; 80.66.]$) frente a 74,3 años ($IC_{95} = [75.98; 80.66]$), $p=0.002$, Dif. media: -3.999, ($IC_{95} = [-6.489; -1.509]$); el control previo del parkinsonismo, más frecuentemente controlado en el propio centro en el grupo sin complicaciones psiquiátricas (69.8 % y 48.0 %, $p=0.005$, $OR=2.505$, ($IC_{95}=[1.308; 4.799]$); uso de levodopa en el tratamiento (83.0 % y 96.0 %, $p=0.021$, $OR=4.909$, ($IC_{95}=[1.124; 21.432]$); presencia previa de deterioro cognitivo (27.8 % y 51.0 %, $p=0.003$, $OR=2.699$, ($IC_{95} = [1.396; 5.218]$) y la presencia de trastorno psiquiátrico previo se encontró en el límite de la significación estadística, siendo más frecuente en el grupo con complicaciones psiquiátricas (24.7 % y 39.6 %, $p=0.055$, $OR=1.932$, ($IC_{95} = [0.980; 3.811]$). En el análisis de regresión logística binaria incluyendo las variables con una significación $p < 0,1$. las variables edad, presencia previa de deterioro cognitivo y control actual del parkinsonismo se mantuvieron relacionadas con la presencia de complicaciones psiquiátricas. La edad más avanzada del paciente incrementa el riesgo de presentar complicaciones psiquiátricas durante el ingreso hospitalario, $OR= 1.060$, [$IC_{95} = (1.009; 1.114)$] ($p=0.021$). El seguimiento del parkinsonismo en otro centro diferente del ingreso incrementó el riesgo de presentar complicaciones psiquiátricas en su curso, $OR= 2.611$, [$IC_{95} = (1.300; 5.263)$] ($p=0.007$). El antecedente de trastorno psiquiátrico se situó próximo a la significación estadística $OR:1.949$ [$IC_{95} = (0.929; 4.098)$] ($p=0.077$).

Por lo tanto, podemos concluir que el uso de rotigotina durante el ingreso hospitalario no está relacionado con la aparición de complicaciones psiquiátricas; las principales variables relacionadas con las mismas es la mayor edad de los pacientes y el seguimiento del parkinsonismo en otro centro hospitalario.

7.9. RESUMEN DE HALLAZGOS

En conjunto, nuestros datos muestran que la instauración del presente protocolo se observa una reducción de la estancia media de los pacientes con parkinsonismo ingresados en servicios quirúrgicos; ambos grupos, pre y post protocolo son comparables en cuanto a las características demográficas, características del parkinsonismo y complejidad del ingreso hospitalario. Esta reducción de la estancia media es independiente de otras medidas generales que puedan haber sido adoptadas en el mismo periodo de tiempo, como muestra la ausencia de esta reducción en una muestra aleatoria de pacientes quirúrgicos con las mismas características demográficas y en el mismo periodo de tiempo. Sin embargo, no se observa un cambio en la mortalidad, duración del reposo de los pacientes o destino del paciente tras el alta hospitalaria.

El propio diseño del protocolo no permite valorar si se ha conseguido una mayor corrección en la administración de las dosis de tratamiento, aunque se ha demostrado que se ha reducido el tiempo en que se encuentran los pacientes sin estimulación dopaminérgica. El análisis de la prescripción de tratamientos no indicados revela una reducción del uso de fármacos contraindicados prescritos activamente, no del número total de fármacos; la falta de reducción puede relacionarse con la prescripción automatizada de bloques de tratamiento estandarizados en pacientes quirúrgicos.

Tampoco se ha observado una reducción en la morbilidad de los pacientes a partir de la instauración del protocolo. Algunos trabajos [150], en los que tampoco se obtienen diferencias en el número de complicaciones entre parkinsonismos y población general, atribuyen el incremento del tiempo de ingreso en la necesidad de mayor tiempo de observación y dificultad de los programas de rehabilitación en pacientes con parkinsonismo; cabe postular que, el mantenimiento de la estimulación dopaminérgica de manera continua supone una mejora sintomática de la enfermedad de base que puede favorecer otras medidas y mejoría del estado físico en relación con el motivo del

ingreso. La literatura ofrece algunas demostraciones de que una mayor corrección del tratamiento previene el deterioro motor de estos pacientes durante el ingreso [33].

La implantación del protocolo ha sido segura sin aparición de efectos secundarios significativos; especialmente no se ha observado un incremento de las complicaciones psiquiátricas que son las más habituales asociadas al uso de agonistas dopaminérgicos; aunque la seguridad de la sustitución del tratamiento de forma súbita ya ha quedado demostrada en la literatura [83] [216], éste ha sido un aspecto estudiado específicamente en este trabajo.

La revisión de la literatura muestra escasas evidencias del efecto beneficioso de las medidas propuestas para mejorar el control de los pacientes con parkinsonismo durante el ingreso hospitalario. Únicamente la creación de unidades especializadas de ingreso, ha mostrado un resultado positivo, aunque supone un importante consumo de recursos [212]. Es evidente que no cualquier centro puede disponer de unidades específicas o de un equipo interdisciplinar que pueda hacerse cargo de la asistencia de estos pacientes. Por ello, es importante una correcta relación entre el coste de las medidas y los resultados obtenidos, como ya se ha planteado con algunas de las medidas propuestas para el control de los pacientes con parkinsonismo [280] . En nuestro protocolo, el consumo de recursos se ha limitado a su redacción y a la implantación de las alertas informatizadas; aunque es difícil de cuantificar, algún estudio cifra el coste de la creación de alertas en torno a los 3000 €, considerando un coste por hora de trabajo en torno a los 45 € [202]. Este mismo trabajo cifra el mantenimiento en tres horas mensuales; como hemos podido ver, la única acción de mantenimiento realizada ha sido una sesión de recordatorio entre los facultativos implicados. Todo ello demuestra el escaso consumo de recursos económicos. La aplicación del mismo no resulta compleja, con un elevado porcentaje de corrección en el cálculo alcanzando el 75 % de los casos. Durante el periodo estudiado, únicamente se ha precisado la consulta especializada en un tercio de los casos observándose una clara reducción de esta necesidad a lo largo del desarrollo. Por último, no se han identificado de forma clara factores asociados a su cumplimiento, aunque los datos sugieren que la presencia de deterioro cognitivo previo se relaciona con el incumplimiento mientras que en pacientes con mayor grado de complejidad es más utilizado.

7.10. DEBILIDADES

El diseño del estudio con la incorporación de un grupo control histórico en lugar de un estudio aleatorio randomizado con brazo control sin sustitución farmacológica se basó en la evidencia demostrada tanto de la eficacia del fármaco utilizado en el mismo como tratamiento sintomático de los signos cardinales del parkinsonismo [262] así como la evidencia de su seguridad de administración en el periodo perioperatorio [103] la recomendación generalizada de su uso en situaciones de ayuno obligado [83] [94] [202] [221] [229]; después de estas evidencias, es difícil justificar la utilización de un brazo control sin tratamiento sustitutivo específico.

Los resultados de las variables fueron obtenidos de forma retrospectiva a partir de la historia clínica sin realizar un seguimiento de los pacientes a lo largo del ingreso hospitalario. Esto conlleva, evidentemente, una pérdida de información al no disponer de datos sobre el estado clínico del paciente. Entre las consecuencias de ello podemos citar, como se ha comentado, la dificultad de identificar los factores responsables de los resultados. Sin embargo, ésta fue una de las condiciones incluidas en el diseño del protocolo; como hemos comentado, una de las características que debía cumplir era que fuera fácilmente exportable a otros centros en los que no necesariamente pueden contar con atención especializada de forma continua como en nuestro centro; por ello, se intentó que la participación de facultativos especialistas fuera la más pequeña posible. Por otra parte, el seguimiento clínico de los pacientes por parte de un facultativo especialista podría desvirtuar los resultados del mismo; aunque no siempre se ha demostrado que un seguimiento neurológico mejore la corrección del tratamiento administrado, especialmente el horario del mismo [83] [84] su presencia podría influir en otros aspectos como el uso de medicación contraindicada que podrían desvirtuar su aplicabilidad en otros centros.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

8.1. La aplicación del presente protocolo ha supuesto una reducción de la estancia media hospitalaria de pacientes con parkinsonismo ingresados para someterse a una intervención quirúrgica. La eficacia clínica del protocolo en la reducción de la estancia media es independiente del resto de medidas generales que puedan haber sido aplicadas en el mismo periodo de estudio. Su aplicación no ha modificado otras variables de eficacia como mortalidad, morbilidad, duración del reposo hospitalario o destino en el momento del alta

8.2. La aplicación del protocolo se ha demostrado segura sin observarse incremento de las complicaciones más habitualmente relacionadas con el uso de agonistas dopaminérgicos.

8.3. Ha supuesto una utilización apropiada de recursos requiriendo únicamente como infraestructura la existencia de un sistema informatizado. Permite la minimización de la intervención de diversos facultativos basando la asistencia en el Servicio de Anestesia y Reanimación imprescindible en todos los procesos quirúrgicos. La consulta especializada se ha requerido únicamente en un tercio de los casos observándose una reducción progresiva a lo largo de la instauración hasta alcanzar únicamente el 15% de los casos.

8.4. La aplicación del protocolo se ha mostrado sostenible a lo largo del tiempo con escasos requerimientos de mantenimiento; únicamente requiere sesiones informativas periódicas a los facultativos implicados

9. LÍNEAS DE FUTURO

9. LINEAS DE FUTURO

Uno de los objetivos principales de esta tesis ha sido diseñar un protocolo asistencial que pueda ser asumido por la mayor parte de los centros asistenciales. Por lo tanto, una vez demostrada su utilidad clínica el principal objetivo ha de ser la divulgación del mismo para hacer extensible este beneficio clínico.

Uno de los puntos comentados en la discusión ha sido la falta de desarrollo de algunos procesos informáticos durante su redacción que podrían haber influido en sus resultados. Especialmente, se ha comentado la ausencia de mecanismos informáticos para detectar las interacciones farmacológicas tan frecuentes en estos pacientes. De esta forma, la incorporación de los protocolos de tratamiento convencionales en la prescripción farmacológica informatizada sin considerar las interacciones farmacológicas probablemente ha supuesto un incremento de la prescripción de fármacos no indicados.

También debemos considerar que el presente protocolo está dirigido a un grupo de pacientes con parkinsonismo en una situación concreta que, aunque con elevado riesgo, el resto de pacientes también están expuestos a estos riesgos. Por lo tanto, debe ser extensible a pacientes ingresados en otros servicios, especialmente en servicios médicos. Y de la misma forma que en el presente protocolo, deberá seleccionarse un grupo de facultativos que permita concentrar los esfuerzos formativos y de divulgación y que asegure la supervisión de la totalidad o la mayor parte de estos pacientes.

10. BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Benito-León J. Epidemiology of parkinson's disease in Spain and its contextualisation in the world. *Revista de Neurologia* 2018;66:125–34.
- [2] Morales JM, Bermejo FP, Benito-León J, Rivera-Navarro J, Trincado R, Gabriel S. R, et al. Methods and demographic findings of the baseline survey of the NEDICES cohort: A door-to-door survey of neurological disorders in three communities from Central Spain. *Public Health* 2004;118:426–33.
- [3] Cacho J, Benito-León J, Louis ED. Methods and design of the baseline survey of the neurological disorders in Salamanca (NEDISA) cohort: A population-based study in Central-Western Spain. *Neuroepidemiology* 2011;36:62–8.
- [4] Bergareche A, de La Puente E, López De Munain A, Sarasqueta C, de Arce A, Poza JJ, et al. Prevalence of Parkinson's disease and other types of Parkinsonism: A door-to-door survey in Bidasoa, Spain. *Journal of Neurology* 2004;251:340–5.
- [5] Seijo-Martinez M, Castro Del Rio M, Rodríguez Alvarez J, Suarez Prado R, Torres Salgado E, Paz Esquete J, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in the Arosa Island (Spain): A community-based door-to-door survey. *Journal of the Neurological Sciences* 2011;304:49–54.
- [6] Idescat. Institut d'Estadística de Catalunya n.d. <https://www.idescat.cat/> (accessed January 29, 2021).
- [7] Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales-González JM, Porta-Etessam J, Trincado R, Vega S, et al. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 2004;62:734–41.
- [8] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1992;55:181–4.

- [9] Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2015;30:1591–601.
- [10] Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2002;8:193–7.
- [11] Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Movement Disorders* 2005;20:190–9.
- [12] Gaig C, Tolosa E. When does Parkinson's disease begin? *Movement Disorders* 2009;24.
- [13] Chaudhuri KR, Odin P, Antonini A, Martinez-Martin P. Parkinson's disease: The non-motor issues. *Parkinsonism and Related Disorders* 2011;17:717–23.
- [14] Simuni T, Caspell-Garcia C, Coffey CS, Weintraub D, Mollenhauer B, Lasch S, et al. Baseline prevalence and longitudinal evolution of non-motor symptoms in early Parkinson's disease: The PPMI cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2018;89:78–88.
- [15] Goetz CG, Pal G. Initial management of Parkinson's disease. *BMJ (Online)* 2014;349.
- [16] Aquino CC, Fox SH. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Movement Disorders* 2015;30:80–9.
- [17] Chase TN, Mouradian MM, Fabbrini G, Juncos JL. Pathogenetic studies of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission Supplementum* 1988;27:3–10.
- [18] Mosharov E v., Borgkvist A, Sulzer D. Presynaptic effects of levodopa and their possible role in dyskinesia. *Movement Disorders* 2015;30:45–53.

- [19] Stoessl AJ. Central pharmacokinetics of levodopa: Lessons from imaging studies. *Movement Disorders* 2015;30:73–9.
- [20] Rascol O, Perez-Lloret S, Ferreira JJ. New treatments for levodopa-induced motor complications. *Movement Disorders* 2015;30:1451–60.
- [21] Schaeffer E, Pilotto A, Berg D. Pharmacological strategies for the management of levodopa-induced dyskinesia in patients with parkinson’s disease. *CNS Drugs* 2014;28:1155–84.
- [22] Oad MA, Miles A, Lee A, Lambie A. Medicine Administration in People with Parkinson’s Disease in New Zealand: An Interprofessional, Stakeholder-Driven Online Survey. *Dysphagia* 2019;34:119–28.
- [23] Grosset D, Antonini A, Canesi M, Pezzoli G, Lees A, Shaw K, et al. Adherence to Antiparkinson medication in a Multicenter European study. *Movement Disorders* 2009;24:826–32.
- [24] Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson’s disease—an evidence-based medicine review. *Movement Disorders* 2019;34:180–98.
- [25] Alty J, Robson J, Duggan-Carter P, Jamieson S. What to do when people with Parkinson’s disease cannot take their usual oral medications. *Practical Neurology* 2016;16:122–8.
- [26] Velázquez-Pérez JM, Marsal-Alonso C. Drug-induced movement disorders. *Revista de Neurologia* 2009;48.
- [27] Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism. *Expert Opinion on Drug Safety* 2006;5:759–71.
- [28] Hasnain M, Vieweg WVR, Baron MS, Beatty-Brooks M, Fernandez A, Pandurangi AK. Pharmacological Management of Psychosis in Elderly Patients with Parkinsonism. *American Journal of Medicine* 2009;122:614–22.

- [29] Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, Fladby T, Gainotti G, Gurvit H, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *European Journal of Neurology* 2012;19:1159–79.
- [30] Giagkou N, Stamelou M. Therapeutic Management of the Overlapping Syndromes of Atypical Parkinsonism. *CNS Drugs* 2018;32:827–37.
- [31] Hou JG, Wu LJ, Moore S, Ward C, York M, Atassi F, et al. Assessment of appropriate medication administration for hospitalized patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2012;18:377–81.
- [32] Derry CP, Shah KJ, Caie L, Counsell CE. Medication management in people with Parkinson's disease during surgical admissions. *Postgraduate Medical Journal* 2010;86:334–7.
- [33] Gerlach OHH, Broen MPG, van Domburg PHMF, Vermeij AJ, Weber WEJ. Deterioration of Parkinson's disease during hospitalization: Survey of 684 patients. *BMC Neurology* 2012;12:13.
- [34] Bondon-Guitton E, Perez-Lloret S, Bagheri H, Brefel C, Rascol O, Montastruc JL. Drug-induced parkinsonism: A review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France. *Movement Disorders* 2011;26:2226–31.
- [35] Mueller C, Rajkumar AP, Wan YM, Velayudhan L, ffytche D, Chaudhuri KR, et al. Assessment and Management of Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease. *CNS Drugs* 2018;32:621–35.
- [36] Iketani R, Kawasaki Y, Yamada H. Comparative utility of atypical antipsychotics for the treatment of psychosis in Parkinson's disease: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2017;40:1976–82.
- [37] Wilby KJ, Johnson EG, Johnson HE, Ensom MHH. Evidence-Based Review of Pharmacotherapy Used for Parkinson's Disease Psychosis. *Annals of Pharmacotherapy* 2017;51:682–95.

- [38] Herrmann N, Marras C, Fischer HD, Wang X, Anderson GM, Rochon PA. Management of neuropsychiatric symptoms in long-term care residents with Parkinson's disease: A retrospective cohort study. *Drugs and Aging* 2013;30:19–22.
- [39] Lertxundi U, Peral J, Mora O, Domingo-Echaburu S, Martínez-Bengoechea MJ, García-Moncó JC. Antidopaminergic therapy for managing comorbidities in patients with Parkinson's disease. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2008;65:414–9.
- [40] Fasano A, Visanji NP, Liu LWC, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 2015;14:625–39.
- [41] Campbell N, Rankine D, Goodridge A, Hasinoff B, Kara M. Sinemet-ferrous sulphate interaction in patients with Parkinson's disease. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1990;30:599–605.
- [42] Leon AS, Spiegel HE, Thomas G, Abrams WB. Pyridoxine Antagonism of Levodopa in Parkinsonism. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1971;218:1924–7.
- [43] Boyer EW, Shannon M. Current concepts: The serotonin syndrome. *New England Journal of Medicine* 2005;352:1112–20.
- [44] Richter A, Anton SF, Koch P, Dennett SL. The impact of reducing dose frequency on health outcomes. *Clinical Therapeutics* 2003;25:2307–35.
- [45] Kulkarni AS, Balkrishnan R, Anderson RT, Edin HM, Kirsch J, Stacy MA. Medication adherence and associated outcomes in medicare health maintenance organization-enrolled older adults with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2008;23:359–65.
- [46] Toru M, Matsuda O, Makiguchi K, Sugano K. Neuroleptic malignant syndrome-like state following a withdrawal of antiparkinsonian drugs. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1981;169:324–7.

- [47] Stotz M, Thümmler D, Schürch M, Renggli JC, Urwyler A, Pargger H. Fulminant neuroleptic malignant syndrome after perioperative withdrawal of antiParkinsonian medication. *British Journal of Anaesthesia* 2004;93:868–71.
- [48] Grosset KA, Reid JL, Grosset DG. Medicine-taking behavior: Implications of suboptimal compliance in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2005;20:1397–404.
- [49] Wu YF, Kan YS, Yang CH. Neuroleptic malignant syndrome associated with bromocriptine withdrawal in Parkinson's disease - a case report. *General Hospital Psychiatry* 2011;33:301.e7-301.e8.
- [50] Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI. Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharmaceutica (Internet)* 2018;59:163–72.
- [51] Malek N, Grosset DG. Medication adherence in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2014;29:47–53.
- [52] Wei YJ, Palumbo FB, Simoni-Wastila L, Shulman LM, Stuart B, Beardsley R, et al. Antiparkinson drug adherence and its association with health care utilization and economic outcomes in a medicare Part D population. *Value in Health* 2014;17:196–204.
- [53] Richy FF, Pietri G, Moran KA, Senior E, Makaroff LE. Compliance with pharmacotherapy and direct healthcare costs in patients with parkinson's disease: A retrospective claims database analysis. *Applied Health Economics and Health Policy* 2013;11:395–406.
- [54] Davis KL, Edin HM, Allen JK. Prevalence and cost of medication nonadherence in Parkinson's disease: Evidence from administrative claims data. *Movement Disorders* 2010;25:474–80.
- [55] Delea TE, Thomas SK, Hagiwara M. The association between adherence to levodopacarbidoentacapone therapy and healthcare utilization and costs among patients with parkinsons disease: A retrospective claims-based analysis. *CNS Drugs* 2011;25:53–66.

- [56] Daley DJ, Myint PK, Gray RJ, Deane KHOL. Systematic review on factors associated with medication non-adherence in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2012;18:1053–61.
- [57] Buetow S, Henshaw J, Bryant L, O'Sullivan D. Medication timing errors for parkinson's disease: Perspectives held by caregivers and people with parkinson's in New Zealand. *Parkinson's Disease* 2010;2010.
- [58] Fleisher JE, Shah K, Fitts W, Dahodwala NA. Associations and Implications of Low Health Literacy in Parkinson's Disease. *Movement Disorders Clinical Practice* 2016;3:250–6.
- [59] Daley DJ, Deane KHO, Gray RJ, Worth PF, Clark AB, Sabanathan K, et al. The use of carer assisted adherence therapy for people with Parkinson's disease and their carers (CAAT-PARK): Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2011;12.
- [60] Daley DJ, Deane KHO, Gray RJ, Clark AB, Pfeil M, Sabanathan K, et al. Adherence therapy improves medication adherence and quality of life in people with Parkinson's disease: a randomised controlled trial. *International Journal of Clinical Practice* 2014;68:963–71.
- [61] Lakshminarayana R, Wang D, Burn D, Chaudhuri KR, Cummins G, Galtrey C, et al. Smartphone- and internet-assisted self-management and adherence tools to manage Parkinson's disease (SMART-PD): Study protocol for a randomised controlled trial (v7; 15 August 2014). *Trials* 2014;15.
- [62] Lakshminarayana R, Wang D, Burn D, Chaudhuri KR, Galtrey C, Guzman NV, et al. Using a smartphone-based self-management platform to support medication adherence and clinical consultation in Parkinson's disease. *Npj Parkinson's Disease* 2017;3.
- [63] Stuijt C, Karapinar-Carokit F, van den Bemt B, van Laar T. Effect of Pharmacist-Led Interventions on (Non)Motor Symptoms, Medication-Related Problems, and

- Quality of Life in Parkinson Disease Patients: A Pilot Study. *Clinical Neuropharmacology* 2018;41:14–9.
- [64] Foppa AA, Chemello C, Vargas-Peláez CM, Farias MR. Medication Therapy Management Service for Patients with Parkinson's Disease: A Before-and-After Study. *Neurology and Therapy* 2016;5:85–99.
- [65] Marcum ZA, Hanlon JT, Murray MD. Improving Medication Adherence and Health Outcomes in Older Adults: An Evidence-Based Review of Randomized Controlled Trials. *Drugs and Aging* 2017;34:191–201.
- [66] Demonceau J, Ruppar T, Kristanto P, Hughes DA, Fargher E, Kardas P, et al. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: A systematic literature review and meta-analysis. *Drugs* 2013;73:545–62.
- [67] Armitage LC, Kassavou A, Sutton S. Do mobile device apps designed to support medication adherence demonstrate efficacy? A systematic review of randomised controlled trials, with meta-analysis. *BMJ Open* 2020;10.
- [68] Aston G. A better approach to Parkinson's. *Hospitals and Health Networks* 2015;89:38–41.
- [69] Brindle GF. Anesthesia in the patient with parkinsonism. *Primary Care* 1977;4:513–28.
- [70] Merli GJ, Bell RD. Preoperative management of the surgical patient with neurologic disease. *Medical Clinics of North America* 1987;71:511–27.
- [71] Golden W, Lavender RC, Metzger WS. Acute postoperative confusion and hallucinations in Parkinson disease. *Annals of Internal Medicine* 1989;111:218–22.
- [72] Goldberg LI. Anesthetic management of patients treated with antihypertensive agents of levodopa. *Anesthesia and Analgesia* 1972;51:625–32.

- [73] Ngai SH. Parkinsonism, levodopa, and anesthesia. *Anesthesiology* 1972;37:344–51.
- [74] BEVAN DR, MONKS PS, CALNE DB. Cardiovascular reactions to anaesthesia during treatment with levodopa. *Anaesthesia* 1973;28:29–31.
- [75] Severn AM. Parkinsonism and the anaesthetist. *British Journal of Anaesthesia* 1988;61:761–70.
- [76] Oni OOA, Mackenney RP. Total knee replacement in patients with Parkinson's disease. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B* 1985;67:424–5.
- [77] Fast A, Mendelsohn E, Sosner J. Total knee arthroplasty in Parkinson's disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1994;75:1269–70.
- [78] Koch LD, Cofield RH, Ahlskog JE. Total shoulder arthroplasty in patients with Parkinson's disease. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery* 1997;6:24–8.
- [79] Magdalinou KN, Martin A, Kessel B. Prescribing medications in Parkinson's disease (PD) patients during acute admissions to a District General Hospital. *Parkinsonism and Related Disorders* 2007;13:539–40.
- [80] Abstracts of The Movement Disorder Society's Twelfth International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. *Movement Disorders* 2008;23:S1–422.
- [81] Larsen JP, Berg-Jensen B, Egge O, Gaskjenn H, Hagen T, Hansen G, et al. Parkinson's disease as community health problem: Study in Norwegian nursing homes. *British Medical Journal* 1991;303:741–3.
- [82] Chou KL, Zamudio J, Schmidt P, Price CC, Parashos SA, Bloem BR, et al. Hospitalization in Parkinson disease: A survey of National Parkinson Foundation Centers. *Parkinsonism and Related Disorders* 2011;17:440–5.

- [83] Gerlach OHH, Broen MPG, Weber WEJ. Motor outcomes during hospitalization in Parkinson's disease patients: Aprospective study. *Parkinsonism and Related Disorders* 2013;19:737–41.
- [84] Martinez-Ramirez D, Giugni JC, Little CS, Chapman JP, Ahmed B, Monari E, et al. Missing dosages and neuroleptic usage may prolong length of stay in hospitalized Parkinson's disease patients. *PLoS ONE* 2015;10.
- [85] Skelly R, Brown L, Fogarty A. Delayed administration of dopaminergic drugs is not associated with prolonged length of stay of hospitalized patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2017;35:25–9.
- [86] Lance S, Travers J, Bourke D. Reducing medication errors for hospital inpatients with Parkinsonism. *Internal Medicine Journal* 2020.
- [87] Lertxundi U, Isla A, Solinís MÁ, Echaburu SD, Hernandez R, Peral-Aguirregoitia J, et al. Medication errors in Parkinson's disease inpatients in the Basque Country. *Parkinsonism and Related Disorders* 2017;36:57–62.
- [88] Segal O, Hassin-Baer S, Rosman M, Segal G. Decreased dopaminergic treatment of hospitalized Parkinson's disease patients during infectious diseases is associated with poor outcomes. *Journal of Clinical Neuroscience* 2015;22:1272–4.
- [89] Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-related problems in hospitals: A review of the recent literature. *Drug Safety* 2007;30:379–407.
- [90] Commers T, Swindells S, Sayles H, Gross AE, Devetten M, Sandkovsky U. Antiretroviral medication prescribing errors are common with hospitalization of HIV-infected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2014;69:262–7.
- [91] Mason LJ, Cojocarú TT, Cole DJ. Surgical intervention and anesthetic management of the patient with Parkinson's disease. *International Anesthesiology Clinics* 1996;34:133–50.

- [92] Nicholson G, Pereira AC, Hall GM. Parkinson's disease and anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2002;89:904–16.
- [93] Burton DA, Nicholson G, Hall GM. Anaesthesia in elderly patients with neurodegenerative disorders: Special considerations. *Drugs and Aging* 2004;21:229–42.
- [94] Katus L, Shtilbans A. Perioperative management of patients with parkinson's disease. *American Journal of Medicine* 2014;127:275–80.
- [95] Abstracts of The *Movement Disorder Society's* Thirteenth International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. *Movement Disorders* 2009;24:S1–653.
- [96] Aslam S, Simpson E, Baugh M, Shill H. Interventions to minimize complications in hospitalized patients with Parkinson disease. *Neurology: Clinical Practice* 2020;10:23–8.
- [97] Morris M, Willis AW, Searles Nielsen S, McCann F, Birke A, Racette BA. Physician response to a medication alert system in inpatients with levodopa-treated diseases. *Neurology* 2015;85:420–4.
- [98] Skelly R, Brown L, Fakis A, Walker R. 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.
- [99] Furuya R, Hirai A, Andoh T, Kudoh I, Okumura F. Successful perioperative management of a patient with Parkinson's disease by enteral levodopa administration under propofol anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89:261–3.
- [100] Broussolle E, Marion MH, Pollak P. Continuous subcutaneous apomorphine as replacement for levodopa in severe parkinsonian patients after surgery. *The Lancet* 1992;340:859–60.
- [101] Gálvez-Jiménez N, Lang AE. The perioperative management of Parkinson's disease revisited. *Neurologic Clinics* 2004;22:367–77.

- [102] García Aparicio J, Herrero Herrero JI, Moreno Gómez AM, Martínez Sotelo J, González del Valle E, Fernández de la Fuente A. Monitoring of a protocol for the adequacy of the pharmaceutical form of the oral medication to the degree of dysphagia in patients hospitalized in an internal medicine service. *Nutrición Hospitalaria* 2011;26:933–9.
- [103] Korczyn AD, Reichmann H, Boroojerdi B, Häck HJ. Rotigotine transdermal system for perioperative administration. *Journal of Neural Transmission* 2007;114:219–21.
- [104] Goetz CG, Blasucci L, Stebbins GT. Switching dopamine agonists in advanced Parkinson's disease: Is rapid titration preferable to slow? *Neurology* 1999;52:1227–9.
- [105] LeWitt PA, Boroojerdi B, MacMahon D, Patton J, Jankovic J. Overnight switch from oral dopaminergic agonists to transdermal rotigotine patch in subjects with Parkinson disease. *Clinical Neuropharmacology* 2007;30:256–65.
- [106] Wood LD, Neumiller JJ, Carlson JD, Setter SM, Corbett CF. Challenges of medication management in hospitalized patients with Parkinson's disease. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2010;67:2059–63.
- [107] Eventov I, Moreno M, Geller E, Tardiman R, Salama R. Hip fractures in patients with parkinson's syndrome. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care* 1983;23:98–101.
- [108] Vince KG, Insall JN, Bannerman CE. Total knee arthroplasty in the patient with Parkinson's disease. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B* 1989;71:51–4.
- [109] Duffy GP, Trousdale RT. Total knee arthroplasty in patients with Parkinson's disease. *Journal of Arthroplasty* 1996;11:899–904.
- [110] Weber M, Cabanela ME, Sim FH, Frassica FJ, Harmsen WS. Total hip replacement in patients with Parkinson's disease. *International Orthopaedics* 2002;26:66–8.

- [111] Babat LB, McLain RF, Bingaman W, Kalfas I, Young P, Rufo-Smith C. Spinal surgery in patients with parkinson's disease: Construct failure and progressive deformity. *Spine* 2004;29:2006–12.
- [112] Clubb VJ, Clubb SE, Buckley S. Parkinson's disease patients who fracture their neck of femur: A review of outcome data. *Injury* 2006;37:929–34.
- [113] Kryzak TJ, Sperling JW, Schleck CD, Cofield RH. Hemiarthroplasty for proximal humerus fractures in patients with parkinson's disease. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2010;468:1817–21.
- [114] Moon SH, Lee HM, Chun HJ, Kang KT, Kim HS, Park JO, et al. Surgical outcome of lumbar fusion surgery in patients with Parkinson disease. *Journal of Spinal Disorders and Techniques* 2012;25:351–5.
- [115] Kapetanakis S, Giovannopoulou E, Charitoudis G, Kazakos K. Transforaminal percutaneous endoscopic discectomy for lumbar disc herniation in Parkinson's disease: A case-control study. *Asian Spine Journal* 2016;10:671–7.
- [116] Cusick MC, Otto RJ, Clark RE, Frankle MA. Outcome of reverse shoulder arthroplasty for patients with Parkinson's disease: A matched cohort study. *Orthopedics* 2017;40:e675–80.
- [117] Coomber R, Alshameeri Z, Masia AF, Mela F, Parker MJ. Hip fractures and Parkinson's disease: A case series. *Injury* 2017;48:2730–5.
- [118] Xiao R, Miller JA, Lubelski D, Mroz TE, Benzel EC, Krishnaney AA, et al. Clinical Outcomes Following Surgical Management of Coexisting Parkinson Disease and Cervical Spondylotic Myelopathy. *Neurosurgery*, vol. 81, Lippincott Williams and Wilkins; 2017, p. 350–6.
- [119] Rondon AJ, Tan TL, Schlitt PK, Greenky MR, Phillips JL, Purtill JJ. Total Joint Arthroplasty in Patients With Parkinson's Disease: Survivorship, Outcomes, and Reasons for Failure. *Journal of Arthroplasty* 2018;33:1028–32.

- [120] Wojtowicz AL, Mohaddes M, Odin D, Bülow E, Nemes S, Cnudde P. Is Parkinson's disease associated with increased mortality, poorer outcomes scores, and revision risk after tha? findings from the Swedish hip arthroplasty register. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 477, Lippincott Williams and Wilkins; 2019, p. 1347–55.
- [121] Schroeter T, Vondran M, Wehbe MS, Mende M, Sauer M, Aydin MI, et al. Cardiac Surgery in Patients with Parkinson's Disease: A Retrospective Analysis of a High-Risk Cohort. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 2017;66:629–36.
- [122] Newman JM, Sodhi N, Wilhelm AB, Khlopas A, Klika AK, Naziri Q, et al. Parkinson's disease increases the risk of perioperative complications after total knee arthroplasty: a nationwide database study. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 2019;27:2189–95.
- [123] Pepper PV, Goldstein MK. Postoperative complications in Parkinson's disease. *Journal of the American Geriatrics Society* 1999;47:967–72.
- [124] Jørgensen TSH, Hansen AH, Sahlberg M, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Andersson C, et al. Nationwide time trends and risk factors for in-hospital falls-related major injuries. *International Journal of Clinical Practice* 2015;69:703–9.
- [125] Segal O, Hassin-Baer S, Kliers I, Gringouz I, Dagan A, Cohen S, et al. Decreased Anti-Parkinson's Therapy during Hospitalization due to Infectious Diseases is Associated with Worse Prognosis. *CNS Neuroscience and Therapeutics* 2016;22:423–5.
- [126] Mahajan A, Balakrishnan P, Patel A, Konstantinidis I, Nistal D, Annapureddy N, et al. Epidemiology of inpatient stay in Parkinson's disease in the United States: Insights from the Nationwide Inpatient Sample. *Journal of Clinical Neuroscience* 2016;31:162–5.
- [127] Gil-Prieto R, Pascual-Garcia R, San-Roman-Montero J, Martinez-Martin P, Castrodeza-Sanz J, Gil-De-Miguel A. Measuring the burden of hospitalization in patients with Parkinson's disease in Spain. *PLoS ONE* 2016;11.

- [128] Kelly B, Blake C, Lennon O. Acute Hospital Admissions of Individuals with a Known Parkinson's Disease Diagnosis in Ireland 2009-2012: A Short Report. *Journal of Parkinson's Disease* 2016;6:709–16.
- [129] Mühlenfeld N, Söhling N, Marzi I, Pieper M, Paule E, Reif PS, et al. Fractures in Parkinson's Disease: injury patterns, hospitalization, and therapeutic aspects. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery* 2019.
- [130] Miller WK, Caras A, Mansour TR, Mierzwa A, Mugge L, Qu W, et al. Patients with Parkinson Disease Experience Increased Perioperative Complications Following Cervical Decompression and Fusion: A Retrospective Review of the National Inpatient Sample. *World Neurosurgery*, vol. 132, Elsevier Inc.; 2019, p. e463–71.
- [131] Mathew PG, Sponer P, Kucera T, Grinac M, Knízek J. Total HIP arthroplasty in patients with Parkinson's disease. *Acta Medica (Hradec Králové) / Universitas Carolina, Facultas Medica Hradec Králové* 2013;56:110–6.
- [132] Watanabe K, Katsumi K, Ohashi M, Shibuya Y, Izumi T, Hirano T, et al. Surgical outcomes of spinal fusion for osteoporotic thoracolumbar vertebral fractures in patients with Parkinson's disease: What is the impact of Parkinson's disease on surgical outcome? *BMC Musculoskeletal Disorders* 2019;20.
- [133] Schroeder JE, Hughes A, Sama A, Weinstein J, Kaplan L, Cammisa FP, et al. Lumbar spine surgery in patients with Parkinson disease. *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume* 2015;97:1661–6.
- [134] Mueller MC, Jüptner U, Wuellner U, Wirz S, Türler A, Hirner A, et al. Parkinson's disease influences the perioperative risk profile in surgery. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2009;394:511–5.
- [135] Jämsen E, Puolakka T, Peltola M, Eskelinen A, Lehto MUK. Surgical outcomes of primary hip and knee replacements in patients with Parkinson's disease. *The Bone & Joint Journal* 2014;96-B:486–91.

- [136] Huang YF, Chou YC, Yeh CC, Hu CJ, Cherng YG, Chen TL, et al. Outcomes after non-neurological surgery in patients with Parkinson's disease a nationwide matched cohort study. *Medicine (United States)* 2016;95.
- [137] Huang YF, Cherng YG, Hsu SPC, Yeh CC, Chou YC, Wu CH, et al. Risk and adverse outcomes of fractures in patients with Parkinson's disease: two nationwide studies. *Osteoporosis International* 2015;26:1723–32.
- [138] Kleiner JE, Eltorai AEM, Rubin LE, Daniels AH. Matched Cohort Analysis of Total Hip Arthroplasty in Patients With and Without Parkinson's Disease: Complications, Mortality, Length of Stay, and Hospital Charges. *Journal of Arthroplasty* 2019;34:S228–31.
- [139] McClelland S, Baker JF, Smith JS, Line BG, Errico TJ, Ames CP, et al. Impact of Parkinson's disease on perioperative complications and hospital cost in multilevel spine fusion: A population-based analysis. *Journal of Clinical Neuroscience* 2017;35:88–91.
- [140] Baker JF, McClelland S, Line BG, Smith JS, Hart RA, Ames CP, et al. In-Hospital Complications and Resource Utilization Following Lumbar Spine Surgery in Patients with Parkinson Disease: Evaluation of the National Inpatient Sample Database. *World Neurosurgery* 2017;106:470–6.
- [141] Westermann L, Eysel P, Hantscher J, Baschera D, Simons M, Herren C, et al. The Influence of Parkinson Disease on Lumbar Decompression Surgery: A Retrospective Case Control Study. *World Neurosurgery* 2017;108:513–8.
- [142] Puvanesarajah V, Jain A, Qureshi R, Carstensen SE, Tyger R, Hassanzadeh H. Elective Thoracolumbar Spine Fusion Surgery in Patients with Parkinson Disease. *World Neurosurgery* 2016;96:267–71.
- [143] Oichi T, Chikuda H, Ohya J, Ohtomo R, Morita K, Matsui H, et al. Mortality and morbidity after spinal surgery in patients with Parkinson's disease: a retrospective matched-pair cohort study. *Spine Journal* 2017;17:531–7.

- [144] Martini ML, Deutsch BC, Neifert SN, Caridi JM. A National Snapshot Detailing the Impact of Parkinson's Disease on the Cost and Outcome Profiles of Fusion Procedures for Cervical Myelopathy. *Clinical Neurosurgery* 2020;86:298–308.
- [145] Hsiue PP, Chen CJ, Villalpando C, Sanaiha Y, Khoshbin A, Stavrakis AI. Effect of Parkinson's Disease on Hemiarthroplasty Outcomes After Femoral Neck Fractures. *Journal of Arthroplasty* 2019;34:1695-1699.e1.
- [146] Enemark M, Midttun M, Winge K. Evaluating Outcomes for Older Patients with Parkinson's Disease or Dementia with Lewy Bodies who have been Hospitalised for Hip Fracture Surgery: Potential Impact of Drug Administration. *Drugs and Aging* 2017;34:387–92.
- [147] Wong EH, Oh LJ, Parker DA. Outcomes of Primary Total Knee Arthroplasty in Patients With Parkinson's Disease. *Journal of Arthroplasty* 2018;33:1745–8.
- [148] Kleiner JE, Gil JA, Eltorai AEM, Rubin LE, Daniels AH. Matched cohort analysis of peri-operative outcomes following total knee arthroplasty in patients with and without Parkinson's disease. *Knee* 2019;26:876–80.
- [149] Kleiner JE, Boulos A, Eltorai AEM, Durand WM, Daniels AH. Matched Cohort Analysis of Elective Lumbar Spinal Fusion in Patients With and Without Parkinson's Disease: In-hospital Complications, Length of Stay, and Hospital Charges. *Global Spine Journal* 2018;8:842–6.
- [150] Xing F, Li L, Chen W, Xiang Z. The effect of Parkinson's disease on Chinese geriatric patients with intertrochanteric fracture: A propensity score-matched analysis. *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research* 2020;106:627–32.
- [151] Shah N v., Beyer GA, Solow M, Liu S, Tarabichi S, Stroud SG, et al. Spinal Fusion in Parkinson's Disease Patients: A Propensity Score-Matched Analysis with Minimum 2-Year Surveillance. *Spine* 2019;44:E846–51.

- [152] Min H, Lin H, Chen G. Effect of Parkinson's disease on primary total joint arthroplasty outcomes: A meta-analysis of matched control studies. *International Journal of Surgery* 2019;71:124–31.
- [153] Braga M, Pederzoli M, Antonini A, Beretta F, Crespi V. Reasons for hospitalization in Parkinson's disease: A case-control study. *Parkinsonism and Related Disorders* 2014;20:488–92.
- [154] Bliemel C, Oberkircher L, Eschbach DA, Lechler P, Balzer-Geldsetzer M, Ruchholtz S, et al. Impact of Parkinson's disease on the acute care treatment and medium-term functional outcome in geriatric hip fracture patients. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 2015;135:1519–26.
- [155] Low V, Ben-Shlomo Y, Coward E, Fletcher S, Walker R, Clarke CE. 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.
- [156] Su CM, Kung C te, Chen FC, Cheng HH, Hsiao SY, Lai YR, et al. Manifestations and outcomes of patients with Parkinson's disease and serious infection in the emergency department. *BioMed Research International* 2018;2018.
- [157] Jo T, Yasunaga H, Michihata N, Sasabuchi Y, Hasegawa W, Takeshima H, et al. Influence of Parkinsonism on outcomes of elderly pneumonia patients. *Parkinsonism and Related Disorders* 2018;54:25–9.
- [158] Tan LCS, Tan AKY, Tjia HTL. The profile of hospitalised patients with Parkinson's disease. *Annals of the Academy of Medicine Singapore* 1998;27:808–12.
- [159] Woodford H, Walker R. Emergency hospital admissions in idiopathic's Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2005;20:1104–8.
- [160] Lubomski M, Rushworth RL, Tisch S. Hospitalisation and comorbidities in Parkinson's disease: A large Australian retrospective study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2015;86:324–9.

- [161] C V, OB N, JP L. Parkinson's disease and hospital admissions: frequencies, diagnoses and costs. *Acta Neurologica Scandinavica* 2010;121.
- [162] Karadsheh MS, Weaver M, Rodriguez K, Harris M, Zurakowski D, Lucas R. Mortality and Revision Surgery Are Increased in Patients With Parkinson's Disease and Fractures of the Femoral Neck. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2015;473:3272–9.
- [163] Louis ED, Henchcliffe C, Bateman BT, Schumacher C. Young-onset Parkinson's disease: Hospital utilization and medical comorbidity in a nationwide survey. *Neuroepidemiology* 2007;29:39–43.
- [164] P F, A L, MH M. Patients with Parkinson's disease dementia stay in the hospital twice as long as those without dementia. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society* 2011;26.
- [165] Phillips AR, Genever RW. The impact of Parkinson's disease as a comorbid diagnosis. *Age and Ageing* 2011;40:294–6.
- [166] Barber M. Patient and carer perception of the management of Parkinson's disease after surgery. *Age and Ageing* 2001;30:171-a-172.
- [167] BBC NEWS | Special Reports | 2006 n.d. http://news.bbc.co.uk/2/hi/in_depth/archive/2006/default.stm (accessed January 29, 2021).
- [168] Chrischilles EA, Rubenstein LM, Voelker MD, Wallace RB, Rodnitzky RL. The health burdens of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1998;13:406–13.
- [169] Cosentino M, Martignoni E, Michielotto D, Calandrella D, Riboldazzi G, Pacchetti C, et al. Medical healthcare use in Parkinson's disease: Survey in a cohort of ambulatory patients in Italy. *BMC Health Services Research* 2005;5.
- [170] Hassan A, Wu SS, Schmidt P, Dai Y, Simuni T, Giladi N, et al. High rates and the risk factors for emergency room visits and hospitalization in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2013;19:949–54.

- [171] Shahgholi L, de Jesus S, Wu SS, Pei Q, Hassan A, Armstrong MJ, et al. Hospitalization and rehospitalization in Parkinson disease patients: Data from the National Parkinson Foundation Centers of Excellence. *PLoS ONE* 2017;12.
- [172] Li X, Sundquist J, Sundquist K. Socioeconomic and occupational groups and Parkinson's disease: A nationwide study based on hospitalizations in Sweden. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 2009;82:235–41.
- [173] Hobson DE, Lix LM, Azimae M, Leslie WD, Burchill C, Hobson S. Healthcare utilization in patients with Parkinson's disease: A population-based analysis. *Parkinsonism and Related Disorders* 2012;18:930–5.
- [174] Guttman M, Slaughter PM, Theriault ME, DeBoer DP, Naylor CD. Burden of Parkinsonism: A population-based study. *Movement Disorders* 2003;18:313–9.
- [175] Bhattacharya RK, Dubinsky RM, Lai SM, Dubinsky H. Is there an increased risk of hip fracture in Parkinson's disease? A nationwide inpatient sample. *Movement Disorders* 2012;27:1440–2.
- [176] Paul SS, Harvey L, Canning CG, Boufous S, Lord SR, Close JCT, et al. Fall-related hospitalization in people with Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2017;24:523–9.
- [177] Rumalla K, Gondi KT, Reddy AY, Mittal MK. Association of Parkinson's disease with hospitalization for traumatic brain injury. *International Journal of Neuroscience* 2017;127:326–33.
- [178] Pratt NL, Ramsay EN, Kalisch Ellett LM, Nguyen TA, Barratt JD, Roughead EE. Association between use of multiple psychoactive medicines and hospitalization for falls: Retrospective analysis of a large healthcare claim database. *Drug Safety* 2014;37:529–35.
- [179] Rossini M, Viapiana O, Adami S, Idolazzi L, Buda S, Veronesi C, et al. Medication use before and after hip fracture: A population-based cohort and case-control study. *Drugs and Aging* 2014;31:547–53.

- [180] Crispo JAG, Willis AW, Thibault DP, Fortin Y, Hays HD, McNair DS, et al. Associations between anticholinergic burden and adverse health outcomes in Parkinson disease. *PLoS ONE* 2016;11.
- [181] Lertxundi U, Isla A, Solinis MA, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, Peral-Aguirregoitia J, et al. Anticholinergic burden in Parkinson's disease inpatients. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2015;71:1271–7.
- [182] Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Archives of Internal Medicine* 2008;168:508–13.
- [183] Johnson SJ, Kaltenboeck A, Diener M, Birnbaum HG, Grubb E, Castelli-Haley J, et al. Costs of parkinson's disease in a privately insured population. *Pharmacoeconomics* 2013;31:799–806.
- [184] Huse DM, Schulman K, Orsini L, Castelli-Haley J, Kennedy S, Lenhart G. Burden of illness in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2005;20:1449–54.
- [185] Cordato DJ, Schwartz R, Abbott E, Saunders R, Morfis L. A comparison of health-care costs involved in treating people with and without Parkinson's disease in Southern Sydney, New South Wales, Australia. *Journal of Clinical Neuroscience* 2006;13:655–8.
- [186] Klein C, Prokhorov T, Miniovitz A, Dobronevsky E, Rabey JM. Admission of Parkinsonian patients to a neurological ward in a community hospital. *Journal of Neural Transmission* 2009;116:1509–12.
- [187] Willis AW, Schootman M, Kung RTN, Evanoff BA, Perlmutter JS, Racette BA. Neurologist-associated reduction in PD-related hospitalizations and health care expenditures. *Neurology* 2012;79:1774–80.
- [188] Koay L, Rose J, Abdelhafiz AH. Factors that lead to hospitalisation in patients with Parkinson disease—A systematic review. *International Journal of Clinical Practice* 2018;72.

- [189] Barichella M, Cereda E, Madio C, Iorio L, Pusani C, Canello R, et al. Nutritional risk and gastrointestinal dysautonomia symptoms in Parkinson's disease outpatients hospitalised on a scheduled basis. *British Journal of Nutrition* 2013;110:347–53.
- [190] Goh KH, Acharyya S, Ng SYE, Boo JPL, Kooi AHJ, Ng HL, et al. Risk and prognostic factors for pneumonia and choking amongst Parkinson's disease patients with dysphagia. *Parkinsonism and Related Disorders* 2016;29:30–4.
- [191] Robbins J, Gensler G, Hind J, Logemann JA, Lindblad AS, Brandt D, et al. Comparison of 2 interventions for liquid aspiration on pneumonia incidence: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2008;148:509–18.
- [192] Cotzias GC, van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic Amino Acids and Modification of Parkinsonism. *New England Journal of Medicine* 1967;276:374–9.
- [193] Yahr MD, Duvoisin RC, Schear MJ, Barrett RE, Hoehn MM. Treatment of Parkinsonism With Levodopa. *Archives of Neurology* 1969;21:343–54.
- [194] Segatore M. Managing the surgical orthopaedic patient with Parkinson's disease. *Orthopaedic Nursing / National Association of Orthopaedic Nurses* 1998;17.
- [195] van Rumund A, Weerkamp N, Tissingh G, Zuidema SU, Koopmans RT, Munneke M, et al. Perspectives on Parkinson Disease Care in Dutch Nursing Homes. *Journal of the American Medical Directors Association* 2014;15:732–7.
- [196] Chou KL., Okun MS., Fernandez HH., Breslow D., Friedman JH Five Frequently Asked Questions About Hospitalization For Patients With Parkinson's Disease - Michigan Parkinson Foundation n.d. <https://parkinsonsmi.org/managing-pd/entry/five-frequently-asked-questions> (accessed January 23, 2021).
- [197] Homepage | Parkinson's UK n.d. <https://www.parkinsons.org.uk/> (accessed January 21, 2021).

- [198] Gerlach OHH, Winogrodzka A, Weber WEJ. Clinical problems in the hospitalized Parkinson's disease patient: Systematic review. *Movement Disorders* 2011;26:197–208.
- [199] Marvanova M, Henkel PJ. Continuing pharmacy education practices in geriatric care among pharmacists in the Upper Midwest. *Journal of the American Pharmacists Association* 2019;59:361–8.
- [200] Brennan KA, Genever RW. Practice pointer: Managing Parkinson's disease during surgery. *BMJ (Online)* 2010;341:990–3.
- [201] Cohen MR, Smetzer JL. Delayed Administration and Contraindicated Drugs Place Hospitalized Parkinson's Disease Patients at Risk Doxorubicin Liposomal Mix-up Avoid mix-ups between hydroxyprogesterone and medroxyprogesterone. *Hospital Pharmacy* 2015;50:559–63.
- [202] Aminoff MJ, Christine CW, Friedman JH, Chou KL, Lyons KE, Pahwa R, et al. Management of the hospitalized patient with Parkinson's disease: Current state of the field and need for guidelines. *Parkinsonism and Related Disorders* 2011;17:139–45.
- [203] MacMahon MJ, MacMahon DG. Management of Parkinson's disease in the acute hospital environment. *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh* 2012;42:157–62.
- [204] DiBartolo MC. Comorbidities matter: A call to improve care for hospitalized patients with alzheimer's and parkinson's disease. *Journal of Gerontological Nursing* 2016;42:4–5.
- [205] Ramirez-Zamora A, Tsuboi T. Hospital Management of Parkinson Disease Patients. *Clinics in Geriatric Medicine* 2020;36:173–81.
- [206] Donaldson S. Can we improve the inpatient care of those with Parkinson's disease? *Postgraduate Medical Journal* 2010;86:321–2.

- [207] Overview | Parkinson's disease in adults | Guidance | NICE n.d. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71> (accessed January 29, 2021).
- [208] Queen V. Caring for patients with Parkinson's disease in general hospital settings. *Nursing Older People* 2017;29:30–7.
- [209] Jones B, Hopkins G, Wherry SA, Lueck CJ, Das CP, Dugdale P. Evaluation of a Regional Australian Nurse-Led Parkinson's Service Using the Context, Input, Process, and Product Evaluation Model. *Clinical Nurse Specialist* 2016;30:264–70.
- [210] Elphick H, Liddle B. Parkinson's Disease. *Age and Ageing* 2006;35:i63–8.
- [211] Chenoweth L, Sheriff J, McAnally L, Tait F. Impact of the Parkinson's disease medication protocol program on nurses' knowledge and management of Parkinson's disease medicines in acute and aged care settings. *Nurse Education Today* 2013;33:458–64.
- [212] Skelly R, Brown L, Fakis A, Kimber L, Downes C, Lindop F, et al. Does a specialist unit improve outcomes for hospitalized patients with Parkinson's disease? *Parkinsonism and Related Disorders* 2014;20:1242–7.
- [213] Ahlskog JE. Parkinson disease treatment in hospitals and nursing facilities: Avoiding pitfalls. *Mayo Clinic Proceedings* 2014;89:997–1003.
- [214] Makoutonina M, Iansek R, Simpson P. Optimizing care of residents with Parkinsonism in supervised facilities. *Parkinsonism and Related Disorders* 2010;16:351–5.
- [215] Muzerengi S, Rick C, Begaj I, Ives N, Evison F, Woolley RL, et al. Coding accuracy for Parkinson's disease hospital admissions: implications for healthcare planning in the UK. *Public Health* 2017;146:4–9.
- [216] Hobson P, Roberts S, Davies G. The introduction of a Parkinson's disease email alert system to allow for early specialist team review of inpatients. *BMC Health Services Research* 2019;19.

- [217] Borenstein JE, Aronow HU, Bolton LB, Dimalanta MI, Chan E, Palmer K, et al. Identification and team-based interprofessional management of hospitalized vulnerable older adults. *Nursing Outlook* 2016;64:137–45.
- [218] Reed AP, Han DG. Intraoperative exacerbation of Parkinson's disease. *Anesthesia and Analgesia* 1992;75:850–3.
- [219] Easdown LJ, Tessler MJ, Minuk J. Upper airway involvement in Parkinson's disease resulting in postoperative respiratory failure. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1995;42:344–7.
- [220] Liu EH, Choy J, Dhara SS. Persistent perioperative laryngospasm in a patient with Parkinson's disease [1]. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1998;45:495.
- [221] Mariscal A, Hernández Medrano I, Alonso Cánovas A, Lobo E, Loinaz C, Vela L, et al. Manejo perioperatorio de la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 2012;27:46–50.
- [222] Rosin AJ, Devereux D, Eng N, Calne DB. Parkinsonism with 'On-Off' Phenomena: Intravenous Treatment with Levodopa After Major Abdominal Surgery. *Archives of Neurology* 1979;36:32–4.
- [223] Fujii T, Nakabayashi T, Hashimoto S, Kuwano H. Successful perioperative management of patients with Parkinson's disease following gastrointestinal surgery: report of three cases. *Surgery Today* 2009;39:807–10.
- [224] Critchley P, Grandas Perez F, Quinn N, Coleman R, Parkes D, Marsden CD. PSYCHOSIS AND THE LISURIDE PUMP. *The Lancet* 1986;328:349.
- [225] Colosimo C, Merello M, Albanese A. Clinical usefulness of apomorphine in movement disorders. *Clinical Neuropharmacology* 1994;17:243–59.
- [226] Gálvez-Jiménez N, Lang AE. Perioperative problems in Parkinson's disease and their management: Apomorphine with rectal domperidone. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1996;23:198–203.

- [227] Kim YE, Kim HJ, Yun JY, Jeon BS. Intravenous amantadine is safe and effective for the perioperative management of patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 2011;258:2274–5.
- [228] Chan K, Saggi R, Milbourn H, Hayman M. Management of medication in patients with Parkinson's disease who are nil-by-mouth. *British Journal of Hospital Medicine (London, England : 2005)* 2013;74:C120-3.
- [229] Wüllner U, Kassubek J, Odin P, Schwarz M, Naumann M, Häck HJ, et al. Transdermal rotigotine for the perioperative management of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission* 2010;117:855–9.
- [230] Raz A, Lev N, Orbach-Zinger S, Djaldetti R. Safety of perioperative treatment with intravenous amantadine in patients with parkinson disease. *Clinical Neuropharmacology* 2013;36:166–9.
- [231] Anderson BJ, Marks P v., Futter ME. Propofol-contrasting effects in movement disorders. *British Journal of Neurosurgery* 1994;8:387–8.
- [232] Garg R, Borthakur B, Pawar M. Management of patient with deep brain stimulator for emergency laparotomy. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 2011;23:168.
- [233] Reuter S, Deuschl G, Falk D, Mehdorn M, Witt K. Uncoupling of dopaminergic and subthalamic stimulation: Life-threatening DBS withdrawal syndrome. *Movement Disorders* 2015;30:1407–13.
- [234] Rajan R, Krishnan S, Kesavapisharady KK, Kishore A. Malignant Subthalamic Nucleus-Deep Brain Stimulation Withdrawal Syndrome in Parkinson's Disease. *Movement Disorders Clinical Practice* 2016;3:288–91.
- [235] Azar J, Elinav H, Safadi R, Soliman M. Malignant deep brain stimulator withdrawal syndrome. *BMJ Case Reports* 2019;12.
- [236] Tsai RM, Boxer AL. Clinical trials: Past, current, and future for atypical parkinsonian syndromes. *Seminars in Neurology* 2014;34:225–34.

- [237] Tuite PJ, Krawczewski K. Parkinsonism: A review-of-systems approach to diagnosis. *Seminars in Neurology* 2007;27:113–22.
- [238] Levin J, Kurz A, Arzberger T, Giese A, Höglinger GU. ÜBERSICHTSARBEIT: Differenzialdiagnose und Therapie der atypischen Parkinson-Syndrome. *Deutsches Arzteblatt International* 2016;113:61–9.
- [239] Esper CD, Factor SA. Failure of recognition of drug-induced Parkinsonism in the elderly. *Movement Disorders* 2008;23:401–4.
- [240] McFarland NR, Hess CW. Recognizing Atypical Parkinsonisms: Red Flags and Therapeutic Approaches. *Seminars in Neurology* 2017;37:215–27.
- [241] McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2017;89:88–100.
- [242] Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;71:670–6.
- [243] Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Movement Disorders* 2017;32:853–64.
- [244] Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80:496–503.
- [245] Moretti D v. Are there treatments for atypical parkinsonism? An update on actual options. *Reviews in the Neurosciences* 2015;26:547–53.
- [246] Perez-Lloret S, Flabeau O, Fernagut P-O, Pavy-Le Traon A, Rey MV, Foubert-Samier A, et al. Current Concepts in the Treatment of Multiple System Atrophy. *Movement Disorders Clinical Practice* 2015;2:6–16.

- [247] Marsili L, Suppa A, Berardelli A, Colosimo C. Therapeutic interventions in parkinsonism: Corticobasal degeneration. *Parkinsonism and Related Disorders* 2016;22:S96–100.
- [248] Lamb R, Rohrer JD, Lees AJ, Morris HR. Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration: Pathophysiology and Treatment Options. *Current Treatment Options in Neurology* 2016;18.
- [249] Thanvi B, Lo N, Robinson T. Vascular parkinsonism - An important cause of parkinsonism in older people. *Age and Ageing* 2005;34:114–9.
- [250] Gupta D, Kuruvilla A. Vascular parkinsonism: What makes it different? *Postgraduate Medical Journal* 2011;87:829–36.
- [251] Benamer HTS, Grosset DG. Vascular Parkinsonism: A clinical review. *European Neurology* 2008;61:11–5.
- [252] Moretti DV. Available and future treatments for atypical parkinsonism. A systematic review. *CNS Neuroscience and Therapeutics* 2019;25:159–74.
- [253] Takubo H, Harada T, Hashimoto T, Inaba Y, Kanazawa I, Kuno S, et al. A collaborative study on the malignant syndrome in Parkinson's disease and related disorders. *Parkinsonism and Related Disorders* 2003;9:31–41.
- [254] Bäckström D, Granåsen G, Domellöf ME, Linder J, Mo SJ, Riklund K, et al. Early predictors of mortality in parkinsonism and Parkinson disease A population-based study. *Neurology* 2018;91:E2045–56.
- [255] eCIE-Maps - CIE-9-MC n.d.
https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_9_mc.html (accessed January 28, 2021).
- [256] Thobois S. Proposed dose equivalence for rapid switch between dopamine receptor agonists in Parkinson's disease: A review of the literature. *Clinical Therapeutics* 2006;28:1–12.

- [257] Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2010;25:2649–53.
- [258] FICHA TÉCNICA. n.d. Apomorfina
- [259] FICHA TÉCNICA. n.d. Rasagilina
- [260] Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Portal Estadístico del SNS - Registro de Altas de los Hospitales del Sistema Nacional de Salud. CMBD n.d. <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm> (accessed January 28, 2021).
- [261] Blindegauer K. A Controlled Trial of Rotigotine Monotherapy in Early Parkinson's Disease. *Archives of Neurology* 2003;60:1721–8. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.12.1721>.
- [262] Güldenpfennig WM, Poole KH, Sommerville KW, Boroojerdi B. Safety, tolerability, and efficacy of continuous transdermal dopaminergic stimulation with rotigotine patch in early-stage idiopathic Parkinson disease. *Clinical Neuropharmacology* 2005;28:106–10.
- [263] Malik M, Andreas JO, Hnatkova K, Hoekendorff J, Cawello W, Middle M, et al. Thorough QT/QTc study in patients with advanced Parkinson's disease: Cardiac safety of rotigotine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2008;84:595–603.
- [264] Rektor I, Babic T, Boothmann B, Polivka J, Boroojerdi B, Randerath O. High doses of rotigotine transdermal patch: Results of an open-label, dose-escalation trial in patients with advanced-stage, idiopathic parkinson disease. *Clinical Neuropharmacology* 2009;32:193–8.
- [265] Larisch A, Reuss A, Oertel WH, Eggert K. Does the clinical practice guideline on Parkinson's disease change health outcomes? A cluster randomized controlled trial. *Journal of Neurology* 2011;258:826–34.

- [266] Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *The Lancet* 1993;342:1317–22.
- [267] Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PAC, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines?: A framework for improvement. *Journal of the American Medical Association* 1999;282:1458–65.
- [268] Francke AL, Smit MC, de Veer AJE, Mistiaen P. Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals: A systematic meta-review. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2008;8.
- [269] Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice: a systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ* 1997;157.
- [270] Guttman M, Slaughter PM, Theriault ME, DeBoer DP, Naylor CD. Parkinsonism in Ontario: Comorbidity associated with hospitalization in a large cohort. *Movement Disorders* 2004;19:49–53.
- [271] Vargas AP, Carod-Artal FJ, Nunes SS, Melo M. Disability and use of healthcare resources in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Disability and Rehabilitation* 2008;30:1055–62.
- [272] Martignoni E, Godi L, Citterio A, Zangaglia R, Riboldazzi G, Calandrella D, et al. Comorbid disorders and hospitalisation in Parkinson's disease: A prospective study. *Neurological Sciences* 2004;25:66–71.
- [273] Guneyssel O, Onultan O, Onur O. Parkinson's disease and the frequent reasons for emergency admission. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2008;4:711–4.
- [274] Temlett JA, Thompson PD. Reasons for admission to hospital for Parkinson's disease. *Internal Medicine Journal* 2006;36:524–6.
- [275] Arasalingam A, Clarke CE. Reasons for Parkinson's disease admissions in a large inner city hospital. *Parkinsonism and Related Disorders* 2014;20:237–8.

- [276] Carriere N, Verloop D, Dupont C, Fontaine V, Tir M, Krystkowiak P, et al. Descriptive study of the parkinsonian population in the north of France: Epidemiological analysis and healthcare consumption. *Revue Neurologique* 2017;173:396–405.
- [277] Factor SA, Molho ES. Emergency department presentations of patients with Parkinson's disease. *American Journal of Emergency Medicine* 2000;18:209–15.
- [278] Okunoye O, Kojima G, Marston L, Walters K, Schrag A. Factors associated with hospitalisation among people with Parkinson's disease – A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism and Related Disorders* 2020;71:66–72.
- [279] Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Tolerability and Safety of Ropinirole versus Other Dopamine Agonists and Levodopa in the Treatment of Parkinsons Disease: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Drug Safety* 2010;33:147–61.
- [280] Radder DLM, Lennaerts HH, Vermeulen H, van Asseldonk T, Delnooz CCS, Hagen RH, et al. The cost-effectiveness of specialized nursing interventions for people with Parkinson's disease: The NICE-PD study protocol for a randomized controlled clinical trial. *Trials* 2020;21.

11. ANEXOS

11. ANEXO

11.1. ANEXO 1

Actuación ante un paciente con enfermedad de Parkinson ingresado


Protocolo Médico

Servicio de Neurología

Unidad de Trastornos del Movimiento y Enfermedades Neurodegenerativas

Código de Documento: NRL-PM-008

http://mngt.cpd1.grupics.intranet/arees_asistencial/atencio_medica/serveis_medics/neurologia/index.html

 Germans Trias i Pujol Hospital	 Institut Català de la Salut Gerència Territorial Metropolitana Nord	SERVEI/ UNITAT/ ÀREA/ COMISSIÓ :
		NEUROLOGIA
UNIDAD DE TRANSTORNO DEL MOVIMIENTO Y ENFERMEDADES NEUROVEGETATIVAS		
TÍTOL DOCUMENT: ACTUACION ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO		
TIPUS DOCUMENT:	PROTOCOL MÈDIC	
Elaborat per: Dr. Ramiro Álvarez	CODI DOCUMENT: NRL- PM- 008	
Estàndard:	Pàgina núm. 1 de 30	

GESTIÓ DE LES MODIFICACIONS


Periodicitat de revisió: cada 3 anys

Responsable revisió: Cap de servei

REVISIÓ	DATA REVISIÓ	DESCRIPCIÓ DE LES MODIFICACIONS	VALIDAT PER	DATA VALIDACIÓ
01	17/02/2014	Edició del document	Sessió de servei	18/12/2014
02	27/11/2017	Revisió	Sessió de servei	30/11/2017

DISTRIBUCIÓ DEL DOCUMENT

DESTINATARI
Intranet
Serveis mèdics quirúrgics hospitalaris

 <p>Germans Trias i Pujol Hospital</p>	CODI DOCUMENT:NRL-PM-008	Revisió.: 02 Pàgina núm. 2 de 30 Data última revisió: 29/11/2017
PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO		


1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson supone un aumento de la morbilidad comparado con la población general. Algunos estudios (Chen Mov Dis 2006) demuestran una mortalidad superior en el grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson respecto a la población general; este aumento de la mortalidad afecta a todas las fases de la enfermedad incluso los casos de inicio tardío.

Aunque no existen estudios amplios, se ha demostrado un aumento de la morbilidad y mortalidad de los pacientes con enfermedad de Parkinson así como un mayor tiempo de ingreso y un mayor número de altas a centros asistenciales. (Woodford Mov Dis 2005). Estos estudios demuestran que este aumento es debido a una mayor frecuencia de caídas y procesos infecciosos (infecciones urinarias, neumonías).

Aunque no se demuestra específicamente, una de las posibles causas puede relacionarse con la supresión o administración inadecuada del tratamiento sintomático; en las fases iniciales de la enfermedad, una única dosis de levodopa puede mantener su efecto durante horas o incluso días, sin embargo, en fases más avanzadas el efecto sintomático se reduce notablemente. Los efectos de la supresión del tratamiento sintomático pueden ir desde un aumento de los signos cardinales de la enfermedad: rigidez, bradicinesia o temblor, con sus consecuencias clínicas como trastorno de la deglución, deambulación o movilización de secreciones, hasta situaciones más graves como el síndrome de acinesia aguda e hiperpiréxia. Estudios recientes demuestran que únicamente un 10 % de los pacientes con enfermedad de Parkinson e ingresados reciben toda la medicación antiparkinsoniana de forma adecuada; además, hasta un 20 % de ellos reciben medicación contraindicada por su enfermedad (Hou, Park Rel Dis 2012)

Existen escasas alternativas terapéuticas en casos de ayuno prolongado obligado previo a la realización de una cirugía en estos pacientes. En algunos servicios se administra la última dosis antes de la intervención y se procura una reintroducción precoz de los fármacos. También existen escasas opciones de tratamiento que supere la administración oral de los fármacos; entre ellos cabe citar la administración subcutánea de apomorfina, agonista dopaminérgico D1 y D2 con potencia antiparkinsoniana similar a la levodopa. Posee una absorción rápida aunque una


 Germans Trias i Pujol Hospital	CODI DOCUMENT:NRL-PM-008	Revisió.: 02 Pàgina núm. 2 de 30 Data última revisió: 29/11/2017
PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO		

semivida plasmática reducida, este último inconveniente puede ser suplido mediante la administración con bomba de perfusión. Uno de los problemas fundamentales de su administración es la frecuente aparición de náuseas y vómitos que obliga al uso de antieméticos; en pacientes con enfermedad de Parkinson únicamente puede utilizarse la domperidona por su ausencia de efecto antidopaminérgico central; sin embargo, actualmente solo disponemos de administración por vía oral o rectal lo que dificulta su utilización sistemática en estos pacientes.

La reciente comercialización del agonista dopaminérgico rotigotina Neupro® ha supuesto la aparición de una vía alternativa de administración de tratamiento a estos pacientes mediante la liberación transdérmica. Por otra parte, algunos estudios han demostrado la seguridad de su administración en el periodo perioperatorio (Korczyń J Neural Trans 2007). Su administración sistemática en pacientes con enfermedad de Parkinson sometidos a cirugía puede ser útil en la reducción de la morbimortalidad de los mismos. Por otra parte, otros estudios han demostrado la seguridad en el cambio de medicación dopaminérgica de forma rápida basando dicho cambio en la equivalencia de dosis (Goetz Neurology 1999, LeWitt Clin Pharmacol 2007). Presentamos unas pautas de actuación ante el ingreso de un paciente con enfermedad de Parkinson o parkinsonismo. Se divide en dos apartados fundamentales:

Detección del paciente con enfermedad de Parkinson o parkinsonismo ingresado, evidentemente a partir de los antecedentes del paciente. En aquellos casos en los que, por diferentes motivos, no puedan obtenerse los antecedentes se ha creado un sistema de alarmas: **SAP:** todos los pacientes afectados de enfermedad de Parkinson o parkinsonismo controlados en nuestro Centro poseen codificado el diagnóstico. El sistema informático hace aparecer una alarma en el momento de consultar la Historia Clínica

SILICON: de la misma forma, en el momento en que se introduzca en el tratamiento un fármaco de los utilizados habitualmente en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson o parkinsonismo, aparecerán las recomendaciones terapéuticas en el mismo programa. Este sistema permitirá identificar aquellos pacientes no controlados en nuestro Centro y que, por lo tanto, no tienen codificado el diagnóstico

 Germans Trias i Pujol Hospital	CODI DOCUMENT:NRL-PM-008	Revisió.: 02 Pàgina núm. 2 de 30 Data última revisió: 29/11/2017
PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO		

Protocolo asistencial propiamente dicho con las recomendaciones a seguir en cada uno de los supuestos. Se contemplan tres escenarios fundamentales:

Medidas generales a considerar ante cualquier paciente con enfermedad de Parkinson o parkinsonismo ingresado en un Centro Hospitalario

Medidas específicas a considerar ante situaciones especiales como necesidad de ayuno o cirugía (PROTOCOLO DE SUSTITUCIÓN FARMACOLÓGICA)


Algoritmo de decisión terapéutica en un paciente con enfermedad de Parkinson ingresado. Contempla las diferentes situaciones clínicas, tanto convencionales como especiales, que pueden encontrarse y las recomendaciones en cada una de ellas.

ANEXO I

MEDIDAS GENERALES.

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por la presencia de síntomas motores como bradicinesia, rigidez o temblor junto con otros síntomas no motores como depresión, ansiedad, apatía. La administración de medicación antiparkinsoniana y su correcta administración es esencial para el manejo de estos pacientes. Su retirada en cualquier caso o el retraso en el horario de administración en pacientes con enfermedad más avanzada, puede suponer un aumento de los síntomas con aparición de problemas de deglución con aumento del riesgo de aspiración, problemas de movilidad y riesgo de caídas, dificultades en el habla y mayor dependencia del paciente. En casos extremos puede llegar a desarrollarse un síndrome similar al neuroléptico maligno con riesgo vital para el enfermo.

Los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan un mayor índice de ingresos hospitalarios que la población general, muchas veces por causas no relacionadas directamente con su enfermedad de Parkinson. Un correcto manejo de la misma, puede

 <p>Germans Trias i Pujol Hospital</p>	CODI DOCUMENT:NRL-PM-008	Revisió.: 02 Pàgina núm. 2 de 30 Data última revisió: 29/11/2017
PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO		

suponer una menor morbilidad durante el ingreso hospitalario independientemente de la causa del mismo. Por otra parte, en muchas áreas hospitalarias ni el personal facultativo ni enfermería están familiarizados con el manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson.

1.- Obtenga la historia farmacológica a través del paciente o cuidador:

debe especificarse con cuidado las presentaciones y el horario de administración que sigue el paciente en su domicilio.

2.- Asegúrese que el paciente recibe el tratamiento a sus dosis y horarios habituales aunque no coincidan con el horario de administración hospitalario.

La prescripción habitual en las salas de hospitalización se realiza en periodos horarios fijos preestablecidos (ej.: cada 12, 8 o 6 horas) con unas horas estándar de administración (ej: 6:00-12:00-18:00-24:00 en caso de dosificación cada seis horas).


En las órdenes de prescripción debe hacerse constar el horario de administración que el paciente sigue en domicilio.

Asegúrese que el paciente recibe la medicación en el horario prescrito ya que un retraso en el mismo puede suponer un empeoramiento de los síntomas de la enfermedad.

3.- Obtenga los fármacos lo más rápidamente posible. En muchas ocasiones, el paciente recibe tratamiento antiparkinsoniano que no se encuentra en el petitorio de farmacia hospitalaria. En este caso, la mejor opción es obtener la medicación a partir de familiares o cuidadores.


En caso de precisar sustitución de fármacos deben tenerse en cuenta las dosis equivalentes entre ellos:

Levodopa: los distintos preparados comerciales de levodopa se diferencian en la dosis de levodopa y en el inhibidor de la dopadecarboxilasa periférica que utilizan. Ambos factores determinan la respuesta sintomática, tolerabilidad y posibles efectos secundarios. Es importante tener en cuenta, en caso de sustitución, la diferencia de

 <p>Germans Trias i Pujol Hospital</p>	CODI DOCUMENT:NRL-PM-008	Revisió.: 02 Pàgina núm. 7 de 30 Data última revisió: 29/11/2017
PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO		

dosificación entre las preparaciones ya que una variación de la misma puede determinar un cambio en la eficacia clínica o aparición de complicaciones de la levodopa. En la tabla 1 se muestran las equivalencias entre las diferentes preparaciones

Agonistas dopaminérgicos. Aunque el mecanismo de acción es similar entre ellos, cada uno tiene afinidad distinta sobre los diferentes receptores dopaminérgicos pre y postsinápticos lo que puede determinar diferencias entre su efecto terapéutico y tolerabilidad. En la tabla 2 se especifican las dosis equivalentes entre los principales agonistas dopaminérgicos del mercado y levodopa tomando como referencia la tabla de conversión en dosis de rotigotina

 Germans Trias i Pujol Hospital	CODI DOCUMENT:NRL-PM-008	Revisió.: 02 Pàgina núm. 7 de 30 Data última revisió: 29/11/2017
PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO		

4.- No suspenda el tratamiento antiparkinsoniano.

En caso de precisarse su suspensión a consecuencia de ayuno, exploraciones complementarias o cirugía deberá aplicarse el protocolo de sustitución de tratamiento por rotigotina transdérmica (**ver anexo protocolo de sustitución farmacológica**)

5.- No administre fármacos que empeoren los síntomas parkinsonianos

Las situaciones en las que con mayor frecuencia pueden utilizarse medicaciones contraindicadas en la enfermedad de Parkinson son las siguientes.

-delirium y agitación: es una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes ingresados, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Puede ser debida a múltiples factores como procesos intercurrentes, especialmente infecciosos o en fases postoperatorias; otros factores que pueden contribuir a su aparición es la introducción de nuevos fármacos, especialmente analgésicos, cambio del entorno o interferencia del descanso nocturno por administración de fármacos, constantes u otros cuidados. Estos fármacos basan su efecto en un bloqueo de receptores dopaminérgicos especialmente D2 como los neurolépticos convencionales o típicos (**f e n o t i a z i n a s** y butirofenonas) y algunos atípicos como la risperidona.


No utilizar neurolépticos típicos, entre los más comunes haloperidol

Algunos neurolépticos atípicos poseen un Elevado riesgo de empeoramiento motor, especialmente la risperidona


Los neurolépticos que pueden ser utilizados con mayor seguridad son la quetiapina y la clozapina. Dado el riesgo potencial de agranulocitosis de este último, el fármaco de elección es la quetiapina.

Una mención especial merece el cuadro de agitación y delirium en el contexto de un síndrome serotoninérgico. Aunque los fármacos con efecto serotoninérgico no están formalmente contraindicados en los pacientes con enfermedad de Parkinson, muchos de

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

 <p>Germans Trias i Pujol Hospital</p>	CODI DOCUMENT:NRL-PM-008	Revisió.: 02 Pàgina núm. 7 de 30 Data última revisió: 29/11/2017
PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO		

ellos reciben tratamiento crónico con inhibidores de la monoaminoxidasa B (rasagilina, anteriormente selegilina) con el consiguiente incremento del riesgo de desarrollar este

 Germans Trias i Pujol Hospital	CODI DOCUMENT:NRL-PM-008	Revisió.: 02 Pàgina núm. 8 de 30 Data última revisió: 29/11/2017
PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO		

síndrome; los principales grupos farmacológicos con efecto serotoninérgico son los siguientes:

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapin, a paroxetina, citalopram

Otros antidepresivos: trazodona, nefazodona, buspirona, clorimipramina.

Anticonvulsivantes: valproato

Analgésicos: meperidina, fentanilo, tramadol, pentazocina Antimigrañosos:

triptanos

Antieméticos: metoclopramida, ondansetron Antibióticos:

linezolid


Otros: litio

En muchas ocasiones, la aparición de delirium y agitación en un paciente, además de la resolución del proceso intercurrente o administración de medicación sintomática comentada previamente, requiere la retirada de medicación antiparkinsoniana que pueden colaborar en el proceso confusional tales como anticolinérgicos, amantadina, inhibidores de la monoamino oxidasa B o inhibidores de la catecol orto metil transferasa; estos fármacos y sus nombres comerciales se muestran en la tabla 3.

-antieméticos y procinéticos. La mayor parte de fármacos que se utilizan como antieméticos tienen una estructura similar a los antipsicóticos con efectos antidopaminérgicos y el consiguiente riesgo de empeoramiento motor. Los fármacos más utilizados habitualmente son las benzamidas (metoclopramida, cisapride). En caso de precisarse uno de estos fármacos debe considerarse:

Es posible mantener la vía enteral u oral de administración: el fármaco de elección es la domperidona (Motilium). Aunque tiene un efecto antidopaminérgico no atraviesa la barrera hematoencefálica con lo que no posee los efectos parkinsonizantes del resto de fármacos. Otras alternativas son ondansetron (Zofran) (también trimetobenzamida?)

No es posible la vía oral. La alternativa con menor riesgo es el ondansetron (Zofran)

 Germans Trias i Pujol Hospital	CODI DOCUMENT:NRL-PM-008	Revisió.: 02 Pàgina núm. 9 de 30 Data última revisió: 29/11/2017
PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO		

Además de las precauciones específicas de este grupo de fármacos, específicamente en la enfermedad de Parkinson debe tenerse en cuenta el tratamiento concomitante con apomorfina en pen o en bomba de perfusión por el riesgo de desencadenar hipotensión severa.

-antivertiginosos: uno de los fármacos más utilizados es el sulpiride que pertenece al grupo de las benzamidas con efectos similares a los antieméticos o procinéticos.

En caso necesario se recomienda el uso de antihistamínicos.

-vasodilatadores antagonistas del calcio. Aunque su uso no es totalmente indispensable en pacientes durante el ingreso hospitalario y sus indicaciones se han restringido, algunos de ellos pueden seguir utilizándose como profilácticos de la migraña. Entre los más usados se encuentran al flunarizina y la cinarizina. En estos casos puede prescindirse de su uso.


En pacientes en que se precise profilaxis antimigrañosa se aconseja otros preventivos como los beta bloqueantes.

-antihipertensivos. La mayor parte de los fármacos antihipertensivos son bien tolerados en la enfermedad de Parkinson. Únicamente deben evitarse

Reserpina: depletor presináptico de catecolaminas, entre ellas la dopamina

Alfa metildopa.

-antineuríticos: de la misma forma que en casos anteriores, son fármacos escasamente utilizados durante un ingreso hospitalario. Deben evitarse aquellos compuestos que contengan vitaminas del grupo B (B1, B6, B12) por su interacción con la absorción de levodopa y el posible empeoramiento de los síntomas extrapiramidales.

 <p>Germans Trias i Pujol Hospital</p>	CODI DOCUMENT:NRL-PM-008	Revisió.: 02 Pàgina núm. 10 de 30 Data última revisió: 29/11/2017
PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO		

6.- Administre la medicación separada de la ingesta, especialmente en dietas ricas en proteínas.

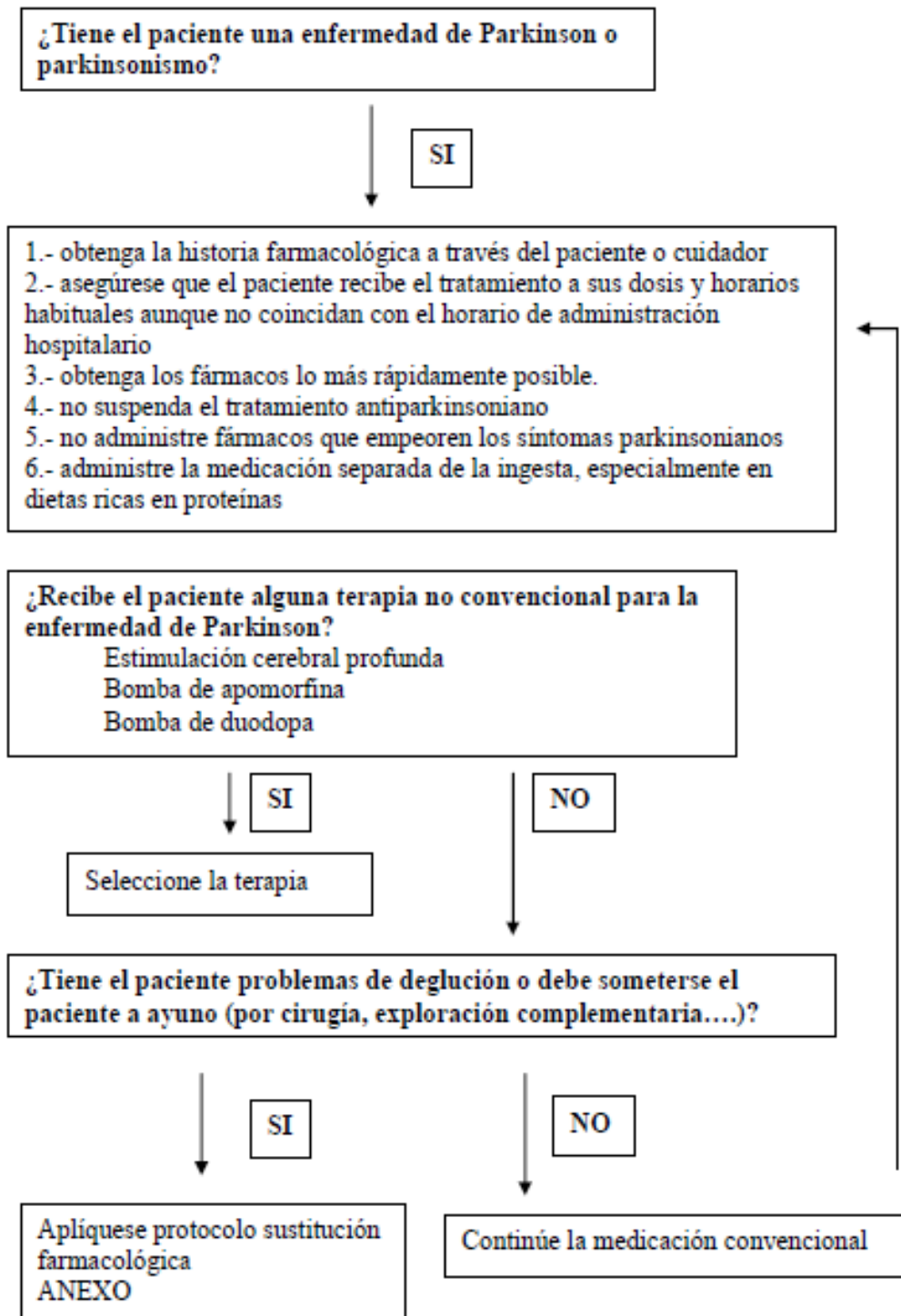
La absorción de la levodopa, y con ello la respuesta clínica, puede estar interferida por la dieta. Las comidas ricas en proteínas, especialmente rica en aminoácidos neutros compiten con la absorción de levodopa reduciendo su eficacia. Por otra parte, una dieta rica en hidratos de carbono produce un aumento de la secreción de insulina y una reducción de los aminoácidos neutros circulantes lo que puede incrementar la absorción de levodopa y mejor respuesta terapéutica. Es aconsejable:


Separar la ingesta de levodopa una hora de la alimentación.

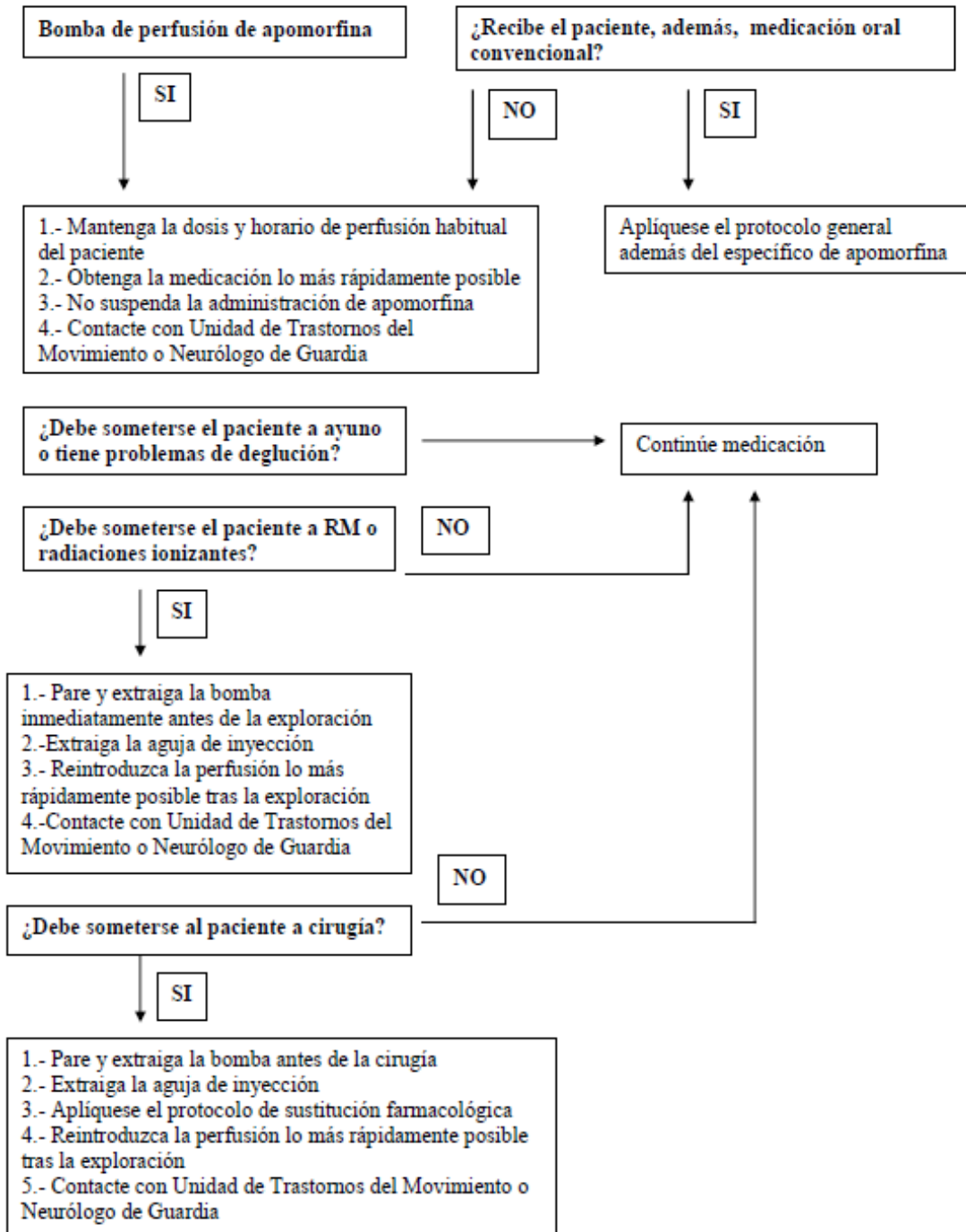
Evitar dietas ricas en proteínas. Preservar la ingesta de proteínas por la noche.

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO

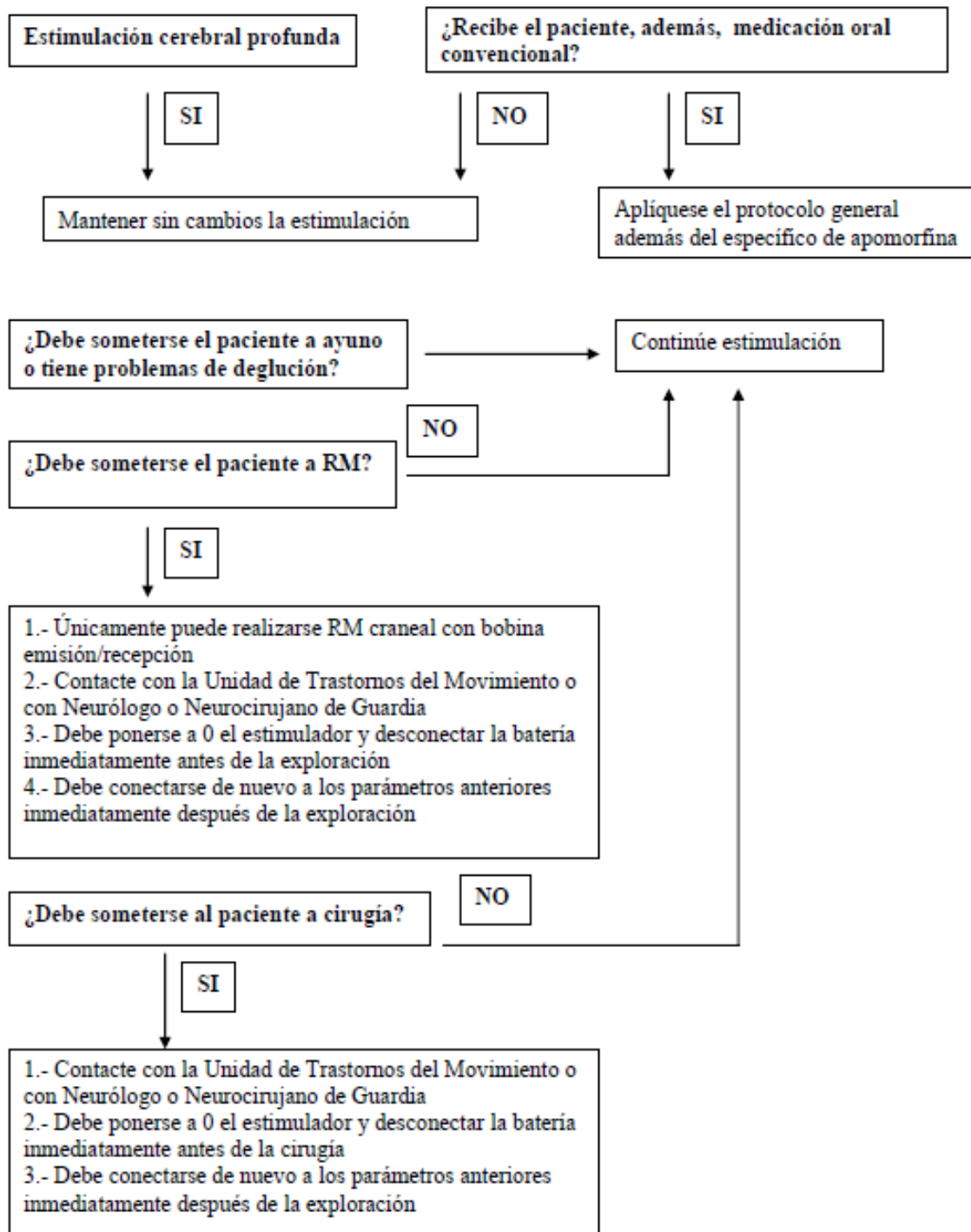
ALGORITMO TERAPÉUTICO:




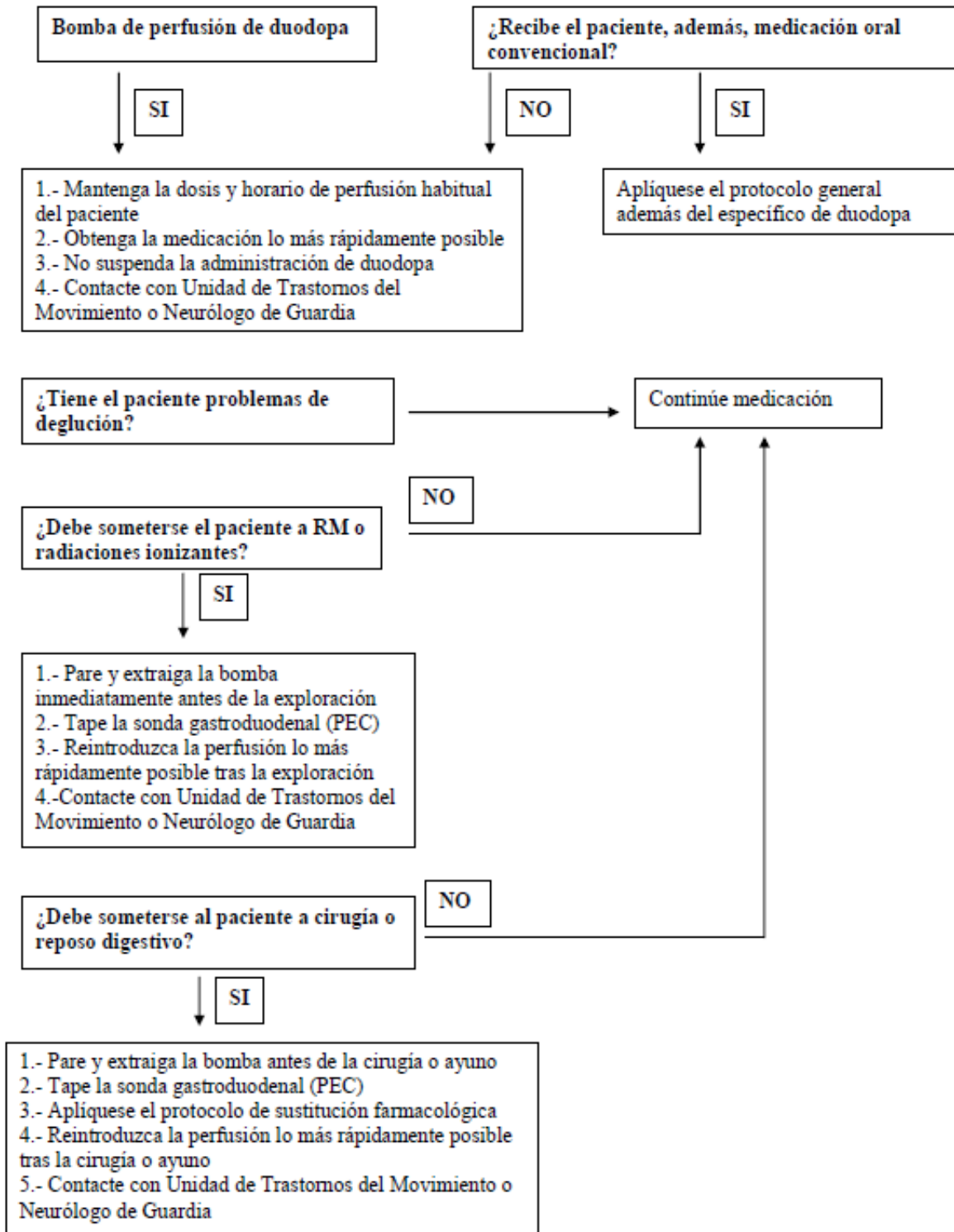
 <p>Germans Trias i Pujol Hospital</p>	<p>CODI DOCUMENT:NRL-PM-008</p>	<p>Revisió.: 02 Pàgina núm. 12 de 30 Data última revisió: 29/11/2017</p>
<p>PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO</p>		




 <p>Germans Trias i Pujol Hospital</p>	<p>CODI DOCUMENT: NRL-PM-008</p>	<p>Revisió.: 02 Pàgina núm. 13 de 30 Data última revisió: 29/11/2017</p>
<p>PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO</p>		



 <p>Germans Trias i Pujol Hospital</p>	<p>CODI DOCUMENT: NRL-PM-008</p>	<p>Revisió.: 02 Pàgina núm. 14 de 30 Data última revisió: 29/11/2017</p>
<p>PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO</p>		




Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

 <p>Germans Trias i Pujol Hospital</p>	<p>CODI DOCUMENT:NRL-PM-008</p>	<p>Revisió.: 02 Pàgina núm. 11 de 30 Data última revisió: 29/11/2017</p>
<p>PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO</p>		

PRINCIPALES EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS Y TERAPIAS AVANZADAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON


<p>CODIFICACION Exploración complementaria</p>	<p>Realizable sin restricciones</p>	<p>Realizable desconectando estimulación cerebral o retirando bombas perfusión</p>	<p>No realizable</p>
--	-------------------------------------	--	----------------------

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

 <p>Germans Trias i Pujol Hospital</p>	<p>CODI DOCUMENT:NRL-PM-008</p>	<p>Revisió.: 02 Pàgina núm. 11 de 30 Data última revisió: 29/11/2017</p>
<p>PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO</p>		


	ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA	BOMBA PERFUSIÓN APOMORFINA	BOMBA PERFUSIÓN DUODOPA
OFTALMOLOGÍA			
Inyecciones intravítreas			
Angiografía fluoresceínica			
Campos visuales			
Electroculograma			
Tonometría			
Biometría óptica			
Tomografía coherencia óptica			
Biometría óptica			
Laserterapia			
Electrorretinograma			
Dacriocistografía			
APARATO DIGESTIVO			
Fibrogastroscoopia			
Cápsula endoscópica			
Colangiografía retrógrada			
Ecoendoscopia			
Manometría ano rectal			
Manometría esofágica			
PHmetría			
Test del aliento			
GABINETE NEUROLOGÍA			
Electroencefalograma			
Electromiograma			
Potenciales evocados			
Doppler transcraneal			
Test isquemia			

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

 <p>Germans Trias i Pujol Hospital</p>	<p>CODI DOCUMENT:NRL-PM-008</p>	<p>Revisió.: 02 Pàgina núm. 11 de 30 Data última revisió: 29/11/2017</p>
<p>PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO</p>		


APARATO RESPIRATORIO			
endoscopia respiratoria			
Pruebas funcionales			
Polisomnografía			
Pulsioximetría			
OBSTETRICIA GINECOLOGIA			
Histeroscopia			
Ecografías ginecológicas			
Ecografías obstétricas			
Amniocentesis			
Funiculocentesis/cordocentesis			
DERMATOLOGIA			
Fotoquimioterapia			
Terapia fotodinámica			
Fototerapia			
Pruebas de alergia cutáneas			
Pruebas fotoalérgicas			
APARATO URINARIO			
Biopsia próstata guiada por ecografía			
Litotricia extracorpórea			
Flujometría			
Urodinamia básica			
Tratamiento endovesical			
OTORRINOLARINGOLOGIA			
Audiometría			
Prueba Dik. Halpike			
Otoemisión acústica			
Electronistagmograma			
Potenciales evocados auditivos			
Pruebas vestibulares térmicas			
Estroboscopia			
Videofluoroscopia			
Reflejo vestíbulo ocular			
UNIDAD PATOLOGIA MAMARIA			

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

 <p>Germans Trias i Pujol Hospital</p>	<p>CODI DOCUMENT: NRL-PM-008</p>	<p>Revisió.: 02 Pàgina núm. 11 de 30 Data última revisió: 29/11/2017</p>
<p>PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO</p>		


Procedimientos guiados por ecografía			
Procedimientos guiados por esterotaxia			
Procedimientos guiados por RM			
Mamografía			
Galactografía			
Neumoquistografía			
MEDICINA NUCLEAR			
SPECT			
PET			
Gammagrafía			
HEMATOLOGIA. BANCO DE SANGRE			
Sangría terapéutica			
Inmunoadsorción extracorpórea			
Aféresis terapéutica			
Lipidoféresis			
Autotransfusión			
Exanguinotransfusión			
Eritroféresis terapéutica			
Infusión células progenitoras hematopoyéticas			
Recambio eritrocitario terapéutico			
Depleción leucocitaria terapéutica			
Trombocitoféresis terapéutica			
Adsorción gránulo-monocitaria			
CLINICA DEL DOLOR			
Infiltraciones articulares			
Rizólisis			
Bloqueo espinal			
Bloqueo nervios periféricos			
Bloqueo plexos nerviosos			
Bloqueo simpático			
Electroterapia (TNS)			
HOSPITAL DE DÍA POLIVALENTE			
Punción lumbar			
Paracentesis diagnóstica			
Biopsia escisional			

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

 <p>Germans Trias i Pujol Hospital</p>	<p>CODI DOCUMENT:NRL-PM-008</p>	<p>Revisió.: 02 Pàgina núm. 11 de 30 Data última revisió: 29/11/2017</p>
<p>PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO</p>		


CARDIOLOGÍA			
Electrocardiograma			
Holter cardiaco			
Implantación marcapasos			
Implantación DAI			
Estudio electrofisiológico			
Ablación			
Cardioversión eléctrica			
Cateterismo cardiaco diagnostico			
Cateterismo cardiaco terapéutico			
Prueba de esfuerzo			
DIAGNOSTICO POR LA IMAGEN			
Radiología convencional			
Ultrasonidos			
Procedimientos diagnósticos guiados por eco			
Radiofrecuencia por ultrasonidos			
TAC			
Mielografía			
Mielotomografía computada			
Procedimientos guiados por TAC			
Radiofrecuencia por TAC			
TAC escopia virtual			
TAC vascular			
RM			
Angio RM			
Angioplastia percutánea			
Vertebroplastia percutánea			
Protesis vertebral			
Embolización arterial			
Trombectomia			
Fibrinólisis			
Angiografía			
Flebografía			
Linfografía			
Trombectomía mecánica			
Radiología vía biliar			

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

 <p>Germans Trias i Pujol Hospital</p>	<p>CODI DOCUMENT:NRL-PM-008</p>	<p>Revisió.: 02 Pàgina núm. 11 de 30 Data última revisió: 29/11/2017</p>
<p>PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO</p>		

Enema			
Tránsito esófago gastro duodenal			
Sialografía			
Fistulografía			
Artrografía			
Radiología genito urinaria			

*Resonancia Magnética. *En la actualidad, existen dispositivos de estimulación cerebral profunda compatibles con la práctica de Resonancia Magnética. Dado que existen múltiples dispositivos en el mercado, se aconseja que, en caso de realizarse esta exploración se consulte con Neurólogo de Guardia o Centro de Referencia donde se ha implantado el dispositivo para confirmar la compatibilidad*

 Germans Trias i Pujol Hospital	CODI DOCUMENT:NRL-PM-008	Revisió.: 02 Pàgina núm. 11 de 30 Data última revisió: 29/11/2017
PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO		

PROTOCOLO DE SUSTITUCIÓN FARMACOLÓGICA


1.- INTRODUCCION

La enfermedad de Parkinson supone un aumento de la morbilidad comparado con la población general. Algunos estudios (Chen Mov Dis 2006) demuestran una mortalidad superior en el grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson respecto a la población general; este aumento de la mortalidad afecta a todas las fases de la enfermedad incluso los casos de inicio tardío.

Aunque no existen estudios amplios, se ha demostrado un aumento de la morbilidad y mortalidad de los pacientes con enfermedad de Parkinson durante un ingreso hospitalario así como un mayor tiempo de ingreso y un mayor número de altas a centros asistenciales. (Woodford Mov Dis 2005). Estos estudios demuestran que este aumento es debido a una mayor frecuencia de caídas y procesos infecciosos (infecciones urinarias, neumonías).


Una de las posibles causas puede relacionarse con la supresión del tratamiento sintomático; en las fases iniciales de la enfermedad, una única dosis de levodopa puede mantener su efecto durante horas o incluso días, sin embargo, en fases más avanzadas el efecto sintomático se reduce notablemente. Los efectos de la supresión del tratamiento sintomático pueden ir desde un aumento de los signos cardinales de la enfermedad: rigidez, bradicinesia o temblor, con sus consecuencias clínicas como trastorno de la deglución, deambulación o movilización de secreciones, hasta situaciones más graves como el síndrome de acinesia aguda e hiperpiréxia.

Existen escasas alternativas terapéuticas en casos de ayuno prolongado. En algunos servicios se administra la última dosis antes de la intervención o inicio de ayuno y se procura una reintroducción precoz de los fármacos una vez resuelto el proceso. También existen escasas opciones de tratamiento que sustituya la administración oral de los fármacos; entre ellos cabe citar la administración subcutánea de apomorfina, agonista dopaminérgico D1 y D2 con potencia antiparkinsoniana similar a la levodopa. Posee una absorción rápida aunque una semivida plasmática reducida; este último inconveniente

 Germans Trias i Pujol Hospital	CODI DOCUMENT:NRL-PM-008	Revisió.: 02 Pàgina núm. 11 de 30 Data última revisió: 29/11/2017
PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO		

puede ser suplido mediante la administración con bomba de perfusión. Sin embargo, uno de los problemas fundamentales de la bomba de perfusión es la frecuente aparición de náuseas y vómitos que obliga al uso de antieméticos; en pacientes con enfermedad de Parkinson únicamente puede utilizarse la domperidona por su ausencia de efecto antidopaminérgico central; sin embargo, actualmente solo disponemos de administración por vía oral o rectal lo que dificulta su utilización sistemática en estos pacientes.

La reciente comercialización del agonista dopaminérgico rotigotina Neupro® ha supuesto la aparición de una vía alternativa de administración de tratamiento a estos pacientes mediante la liberación transdérmica. Por otra parte, algunos estudios han demostrado la seguridad de su administración en el periodo perioperatorio (Korczyński J Neural Trans 2007). Su administración sistemática en pacientes con enfermedad de Parkinson sometidos a cirugía o ayuno prolongado puede ser útil en la reducción de la morbimortalidad de los mismos. Por otra parte, otros estudios han demostrado la seguridad en el cambio de medicación dopaminérgica de forma rápida basando dicho cambio en la equivalencia de dosis (Goetz Neurology 1999, LeWitt Clin Pharmacol 2007).

 Germans Trias i Pujol Hospital	CODI DOCUMENT:NRL-PM-008	Revisió.: 02 Pàgina núm. 11 de 30 Data última revisió: 29/11/2017
PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO		

2.- OBJETIVOS

Mantenimiento de la estimulación dopaminérgica mediante administración transdérmica de rotigotina en pacientes con enfermedad de Parkinson o parkinsonismo que ingresen en el Hospital por cualquier motivo médico o quirúrgico, que deban ser sometidos a ayuno o exista la imposibilidad de administración de su medicación dopaminérgica habitual por vía enteral.

Dados los resultados aportados por la literatura y revisados previamente, el mantenimiento de la estimulación dopaminérgica previene la aparición de complicaciones neurológicas y generales derivadas de su supresión, con la consiguiente disminución de la morbilidad.

3.- POBLACIÓN


Serán tributarios de recibir tratamiento mediante el presente protocolo todos los pacientes afectos de enfermedad de Parkinson o parkinsonismo ingresados en el Centro Hospitalario y que deban ser sometidos a ayuno.


4.- CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la rotigotina

Antecedente de trastorno psicótico relacionado con el uso de agonistas dopaminérgicos.


Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

 <p>Germans Trias i Pujol Hospital</p>	CODI DOCUMENT:NRL-PM-008	Revisió.: 02 Pàgina núm. 11 de 30 Data última revisió: 29/11/2017
PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO		

 <p>Germans Trias i Pujol Hospital</p>	CODI DOCUMENT:NRL-PM-008	Revisió.: 02 Pàgina núm. 11 de 30 Data última revisió: 29/11/2017
PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO		


5.- CALCULO DE DOSIS DE ROTIGOTINA

Para el cálculo de la dosis total de agonista rotigotina se valorarán únicamente el tratamiento previo con levodopa: Sinemet®, Madopar®, Stalevo® y gel de levodopa duodopa®.o agonistas dopaminérgicos: bromocriptina Parlodel®, pergolide Pharken®, pramipexol Mirapexin®, ropirinol Requip® , apomorfina ApoGo/Apo PEN® Apomorfina Archimedes®. En la tabla se recogen los fármacos más habitualmente utilizados susceptibles de ser sustituidos especificándose el nombre comercial, presentación y contenido de sustancia activa en cada uno de ellos.

 <p>Germans Trias i Pujol Hospital</p>	<p>CODI DOCUMENT: NRL-PM-008</p>	<p>Revisió.: 02 Pàgina núm. 11 de 30 Data última revisió: 29/11/2017</p>
<p>PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO</p>		

	<i>PRESENTACION</i>	<i>SUSTANCIA ACTIVA</i>	<i>DOSIFICACIÓN</i>
Levodopa carbidopa	100/250	Levodopa	100/250 mg
Levodopa carbidopa retardada	100/200	Levodopa	100/200 mg
Levodopa benserazida	200	Levodopa	200 mg
Levodopa benserazida retardada	100	Levodopa	100 mg
Levodopa carbidopa entacapone	50/75/100/150/200	Levodopa	50/75/100/150/200 mg
Duodopa gel intestinal	Gel perfusión 20mg/ml + 5mg/ml	Levodopa	mg/hora
Ropinirol	0,25/0,5/1/2/5	Ropirinol	0,25/0,5/1/2/5 mg
Ropinirol Prolib	2/4/8	Ropirinol	2/4/8 mg
Pramipexol	0,18/0,7	Pramipexol	0,18/0,7 mg
Pramipexol Liberación Prolongada	0,26/0,52/1,05/2,1	Pramipexol	0,26/1,05/2,1 mg
Rotigotina	2/4/6/8	Rotigotina	2/4/6/8 mg
Pergolide	0,05/0,25/1	Pergolide	0,05/0,25/1 mg
Bromocriptina	2,5/5	Bromocriptina	2,5/5 mg

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

 <p>Germans Trias i Pujol Hospital</p>	CODI DOCUMENT:NRL-PM-008	Revisió.: 02 Pàgina núm. 11 de 30 Data última revisió: 29/11/2017
PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO		


Lisuride	0,1/0,2	Lisuride	0,1/0,2 mg
Cabergolina	0,5/1/2	Cabergolina	0,5/1/2 mg
Apomorfina pen subcutánea	Inyeccion subcut. 10mg/ml	Apomorfina	mg/inyección
Apomorfina bomba	Perfusión 5mg/ml	Apomorfina	mg/hora

En el cálculo de la dosis equivalente no se tendrán en cuenta otros tratamientos no esenciales en el control de la enfermedad de Parkinson o parkinsonismo en estas situaciones como anticolinérgicos: trihexifenidil, biperideno. Inhibidores de la COMT: tolcapone, entacapone, opicapone. O inhibidores de la MAO B : selegilina, rasagilina.

TIPO FÁRMACO	SUSTANCIA ACTIVA	DOSIFICACION
ANTICOLINÉRGICOS	Trihexifenidilo	2/5 MG
	Biperideno	2/4 mg
AMANTADINA	Amantadina	100 mg
INHIBIDORES COMT	Tolcapone	100 mg
	Entacapone	200 mg
INHIBIDORES MAO B	Selegilina	5 mg
	Rasagilina	1 mg


Teniendo en cuenta los tratamientos más frecuentemente utilizados en la enfermedad de Parkinson y las dosis habituales, podemos calcular la dosis de rotigotina equivalente de forma rápida a partir de la siguiente tabla de decisión rápida

Protocolo de manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson ingresados
Diseño, implantación y valoración clínica

 <p>Germans Trias i Pujol Hospital</p>	<p>CODI DOCUMENT:NRL-PM-008</p>	<p>Revisió.: 02 Pàgina núm. 11 de 30 Data última revisió: 29/11/2017</p>
<p>PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO</p>		

		PRAMIPEXOL < 1,05 mg ROPINIROL < 8 mg	PRAMIPEXOL 1,05-2,1 mg	PRAMIPEXOL >2,1 mg ROPINIROL 8-12 mg	ROPINIROL 12-16 mg	ROPINIROL 16-24 mg
		4 mg	6 mg	8 mg	10 mg	14 mg
LEVODOPA < 300 mg	8 mg	10 mg	12 mg	16 mg	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)
LEVODOPA 300-600 mg	12 mg	14 mg	16 mg	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)
LEVODOPA >600 MG	16 mg	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)

(valorar dosis): dosis calculada superior a la dosis recomendada en ficha técnica. Valorar cada caso de forma individualizada.

 <p>Germans Trias i Pujol Hospital</p>	CODI DOCUMENT: NRL-PM-008	Revisió.: 02 Pàgina núm. 11 de 30 Data última revisió: 29/11/2017
PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO		


Ejemplo.

Paciente en tratamiento con 600 mg de levodopa al día y 1.56 mg de pramipexol Se selecciona la fila correspondiente a la dosis de levodopa (300-600)


Se selecciona la columna correspondiente a la dosis de agonista (PRAMIPEXOL 1,05-2,1)

La dosis de rotigotina calculada en la casilla de intersección

		PRAMIPEXOL < 1,05 mg	PRAMIPEXOL 1,05-2,1 mg	PRAMIPEXOL >2,1 mg		
		ROPINIROL		ROPINIROL	ROPINIROL	ROPINIROL
		4 mg	6 mg	8 mg	10 mg	14 mg
LEVODOPA < 300 mg	8 mg	10 mg	12 mg	16 mg	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)
LEVODOPA 300-600 mg	12 mg	14 mg	16 mg	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)
LEVODOPA >600 MG	16 mg	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)	16 mg (valorar dosis)

 <p>Germans Trias i Pujol Hospital</p>	CODI DOCUMENT:NRL-PM-008	Revisió.: 02 Pàgina núm. 11 de 30 Data última revisió: 29/11/2017
PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO		


En caso de tratamientos más complejos o de utilización de fármacos no contemplados anteriormente puede utilizarse la A continuación se muestra el factor de conversión de cada uno de los productos y su equivalencia en mg de rotigotina. El cálculo de la dosis de rotigotina se realizará sumando la dosis equivalente de cada uno de los productos que está recibiendo el paciente a lo largo de un día.

 <p>Germans Trias i Pujol Hospital</p>	<p>CODI DOCUMENT:NRL-PM-008</p>	<p>Revisió.: 02 Pàgina núm. 11 de 30 Data última revisió: 29/11/2017</p>
<p>PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO</p>		

DOSIS FÁRMACO	FACTOR CONVERSION	ROTIGOTINA
Levodopa	(dosis en mg) X 0,033	mg rotigotina
Levodopa retardada	(dosis en mg) X 0,025	mg rotigotina
Duodopa	(perfusión mg/hora x horas día de perfusión) x 0,037	mg rotigotina
Ropirinol	(dosis en mg) X 0.667	mg rotigotina
Pergolide	(dosis en mg) X 0.333	mg rotigotina
Pramipexol (sal)	(dosis en mg) X 3.333	mg rotigotina
Bromocriptina	(dosis en mg) X 0,333	mg rotigotina
Lisuride	(dosis en mg)X 3.333	mg rotigotina
Cabergolina	(dosis en mg) X 2,222	mg rotigotina
Apomorfina pen subcutánea	(dosis en mg al día) X 0.333	mg rotigotina
Apomorfina bomba perfusión	(perfusión mg/hora x horas día de perfusión)) X 0.333	mg rotigotina
Rotigotina	(dosis en mg) X 1	mg rotigotina
DOSIS TOTAL		

Tabla de conversión rápida.

Los cálculos pueden realizarse de forma rápida en la siguiente tabla de conversión accesible en Intranet. Únicamente debe colocarse la dosis diaria de cada uno de los fármacos que está recibiendo el paciente y se obtendrá la dosis total de rotigotina. No deben guardarse los cambios en la tabla en el momento de cerrar el archivo.


 Germans Trias i Pujol Hospital	CODI DOCUMENT:NRL-PM-008	Revisió.: 02 Pàgina núm. 11 de 30 Data última revisió: 29/11/2017
PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO		

CALCULO DOSIS ROTIGOTINA

Deberá tenerse en cuenta la posibilidad de combinar diferentes presentaciones del fármaco para alcanzar la dosis calculada. En nuestro hospital tenemos presentaciones de 4 mg y 8 mg.

La **dosis máxima de rotigotina a administrar será de 16 mg al día** de acuerdo con la ficha técnica de prescripción del fármaco. El estudio inicial de eficacia de rotigotina en monoterapia en pacientes con enfermedad de Parkinson inicial demostró la eficacia y seguridad de la misma hasta dosis de 18 mg (Parkinson Group Arch Neurol 2003); estudios posteriores han confirmado la seguridad y tolerabilidad de dosis elevadas hasta 18 mg (Güldenpfennig WM. Clin Neuropharmacol 2005) o incluso 24 mg (Malik Clin Pharmacol Ther 2008; Rektor I. Clin Neuropharmacol 2009)

Dosis superiores a la indicación de ficha técnica deben ser valoradas individualmente de acuerdo con la situación clínica del paciente aconsejándose contacto con Unidad de Trastornos del Movimiento o Neurólogo de Guardia.

 <p>Germans Trias i Pujol Hospital</p>	CODI DOCUMENT:NRL-PM-008	Revisió.: 02 Pàgina núm. 11 de 30 Data última revisió: 29/11/2017
PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO		

6.- BIBLIOGRAFÍA

Koller W., Stacy M. Other formulations and future considerations for apomorphine for subcutaneous injection therapy. *Neurology* 2004;62(suppl 4):S22-S26

Chen H., Zhang SM., Schwarzschild MA., Hernan MA., Ascherio A. Survival of Parkinson's disease patients in a large prospective cohort of male health professionals. *Mov Dis* 2006;21:1002-1007

Woodford H., Walker R. Emergency hospital admissions in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Dis* 2005;20:1104-1108

Korczyn AD., Reichmann H., Boroojerdi B., Häck HJ. Rotigotine transdermal system for perioperative administration. *J Neural Trans* 2007 ;114 :219-221


Goetz CG., Blasucci L., Stebbins GT. Switching dopamine agonists in advanced Parkinson's disease: is rapid titration preferable to slow? *Neurology* 1999;52:1227-1229

LeWitt PA., Boroojerdi B., MacMahon D., Patton J., Jankovic J. Overnight switch from oral dopaminergic agonists to transdermal rotigotine patch in subjects with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:256-265

Pepper PV., Goldstein MK. Postoperative complications in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:967-972

Thobois S. Proposed dose equivalence for rapid switches between dopamine receptor agonists in Parkinson's disease: a review of the literature. *Clin Therapeutics* 2006;28:1- 12

Hou G., Wu L., Moore S., Ward C., York M., Atassi F., Fincher L., Nelson N., Sarwar A., Lai E. Assessment of appropriate medication administration for hospitalized patients

 Germans Trias i Pujol Hospital	CODI DOCUMENT:NRL-PM-008	Revisió.: 02 Pàgina núm. 11 de 30 Data última revisió: 29/11/2017
PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INGRESADO		

with Parkinson's disease. Park Rel Dis 2012;18:377-381

Güldenpfennig WM., Poole KH., Sommerville KW., Borojerdi B. Safety, tolerability, and efficacy of continuous transdermal dopaminergic stimulation with rotigotine patch in early-stage idiopathic Parkinson disease. Clin Neuropharmacol 2005;28:106-110

Malik M., Andreas JO., Hnatkova K, Hoeckendorff J., Cawello W., Middle M., Horstmann R., Braun M. Thorough QT/QTc study in patients with advanced parkinson's disease: cardiac safety of rotigotine. Clin Pharmacol Ther 2008;8(5):595- 603

The Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early parkinson's disease. Arch Neurol 2003;60:1721-1728

Rektor I., Babic T., Boothmann B., Polivka J., Borojerdi B., Randerath O. High doses of rotigotine transderma patch: results of an open-label, dose-escalation trial in patients with advanced-stage, idiopathic Parkinson disease. Clin Neuropharmacol 2009;32(4):193-198

Tomlinson CL., Stowe R., Patel S., Rick C., Gray R., Clarke CL. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. Mov Dis 2010;25(15):2649-2653

11.2. ANEXO 2

Actuación en pacientes con enfermedad de Parkinson y terapia no convencional durante el ingreso hospitalario

Protocolo Médico

Servicio de Neurología

Unidad de Trastornos del Movimiento y Enfermedades Neurodegenerativas

Código de Documento: NRL-PM-007

Dirección intranet

http://mngt.cpd1.grupics.intranet/arees_assistencial/atencio_medica/serveis_medics/neurologia/index.html

Web de acceso abierto

<https://www.ics.gencat.cat/3clics/main.php?page=GuiaPage&idGuia=813&idEsp=12>