



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

*Evidencia* que promueve **Confianza**

# Efectividad y seguridad de pramipexol para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson de inicio temprano

Octubre de 2013

Reporte No. 4

## TABLA DE CONTENIDO

Grupo desarrollador e involucrados .....	5
Fuentes de financiación .....	5
Ministerio de Salud y Protección Social.....	5
Conflicto de intereses.....	5
Introducción.....	5
<b>1. Antecedentes .....</b>	<b>5</b>
1.1. Descripción de la condición de salud de interés .....	5
1.2. Descripción de la tecnología .....	7
1.2.1. Código ATC .....	7
1.2.2. Registro INVIMA .....	8
<b>2. Evaluación de efectividad y seguridad.....</b>	<b>10</b>
2.1. Pregunta de investigación.....	10
2.2. Criterios de elegibilidad de la evidencia.....	11
2.2.1. Criterios de inclusión .....	11
2.2.1.1. Población .....	11
2.2.1.2. Tecnología de interés .....	11
2.2.1.3. Comparadores.....	11
2.2.1.4. Desenlaces .....	11
2.2.1.5. Tipo de estudios .....	11
2.2.2. Criterios de exclusión .....	11
2.2.2.1. Tipo de estudios .....	11
2.3. Metodología .....	12
2.3.1. Búsqueda de literatura .....	12
2.3.1.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas .....	12
2.3.1.2. Otros métodos de búsqueda.....	13
2.3.1.3. Gestión documental .....	13
2.3.2. Tamización de referencias y selección de estudios .....	13

2.3.3.	Evaluación de la calidad de la evidencia .....	13
2.3.4.	Extracción de datos .....	14
2.3.5.	Análisis estadístico .....	14
2.3.6.	Métodos de síntesis de la evidencia .....	14
2.4.	Resultados.....	15
2.4.1.	Búsqueda de literatura .....	15
2.4.2.	Tamización de referencias y selección de estudios .....	15
2.4.3.	Calidad de la evidencia .....	15
2.4.4.	Descripción de los estudios.....	15
2.4.5.	Síntesis de evidencia.....	15
2.4.6.	Efectividad.....	16
	<b>Figura 1.</b> Red de estudios incluidos en el meta-análisis de comparaciones indirectas.....	16
	<b>Cuadro 1.</b> Efectividad de pramipexol versus levodopa. ....	17
	<b>Figura 2.</b> Meta-análisis bromocriptina versus levodopa, desenlace: discinesia.....	17
	<b>Figura 3.</b> Meta-análisis bromocriptina versus levodopa, desenlace: fluctuaciones motoras.....	18
	<b>Cuadro 2.</b> Meta-análisis de comparaciones indirectas, bromocriptina versus pramipexol. .	18
2.4.7.	Seguridad.....	18
	<b>Figura 4.</b> Meta-análisis bromocriptina versus levodopa, desenlace: abandono de terapia.....	19
	<b>Cuadro 3.</b> Calidad y síntesis de la evidencia (metodología GRADE).....	20
3.	Discusión.....	21
4.	Conclusiones.....	23
	Referencias bibliográficas.....	24
	Anexos .....	27
	<b>Anexo 2.</b> Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.....	30
	<b>Anexo 3.</b> Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.....	33
	<b>Anexo 4.</b> Listado de estudios incluidos.....	34
	<b>Anexo 5.</b> Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión. ....	34
	<b>Anexo 6.</b> Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR). ....	35

**Anexo 7.** Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación. .... 37

## **Grupo desarrollador e involucrados**

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Ángela Pérez (AP)

## **Fuentes de financiación**

Ministerio de Salud y Protección Social

## **Conflicto de intereses**

Los miembros del grupo desarrollador declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido de la discusión y de la recomendación relacionada con cada tecnología, por lo que se asume que el proceso de evaluación de cada tecnología y la construcción de cada recomendación, fueron desarrolladas de forma transparente e imparcial.

## **Introducción**

### **1. Antecedentes**

#### **1.1. Descripción de la condición de salud de interés**

La enfermedad de Parkinson es una condición progresiva que afecta aproximadamente a 6 millones de personas alrededor del mundo, lo que la convierte en la segunda enfermedad neurodegenerativa más prevalente. Su aparición es rara en personas menores de 40 años y se incrementa después de esta edad. Se estima una prevalencia de 150-200 por cada 100.000 habitantes a nivel mundial, con cerca del 1.5% de los casos en personas mayores de 65 años y un promedio de inicio de la enfermedad de 62 años. De acuerdo con el estudio EPINEURO en Colombia, hay 4.5 afectados por cada 1.000 personas mayores de 50 años, aproximadamente 180.000 enfermos en el país. (11)

La enfermedad es causada por una progresiva pérdida de neuronas dopaminérgicas en los ganglios basales, esta pérdida se compensa con un incremento en la actividad de la acetilcolina. Se caracteriza por síntomas motores y no motores, entre ellos, temblor, rigidez, bradicinesia y alteraciones de la postura y la marcha, otros síntomas que se pueden presentar son trastornos del olfato, del sueño, anímicos, cognitivos, digestivos o genitourinarios, entre otros. El diagnóstico es fundamentalmente clínico. (10)

El tratamiento farmacológico habitual de la enfermedad de Parkinson se realiza con medicamentos dopaminérgicos, levodopa y agonistas dopaminérgicos. Los agonistas dopaminérgicos incluyen dos subtipos, los ergóticos y los no ergóticos. (12)

El objetivo del tratamiento en la enfermedad de Parkinson es mantener la autonomía e independencia del paciente el mayor tiempo posible, mediante el control de los síntomas, del bloqueo (aparición súbita de dificultad en la marcha que es evidente, especialmente al traspasar un umbral o al enfrentar un obstáculo) y de las complicaciones derivadas del uso de los fármacos, como las disquinesias (movimientos involuntarios en cara y cuello, ante situaciones de estrés o durante la ejecución de tareas manipulativas finas) y las fluctuaciones motoras (la persona con enfermedad de Parkinson pasa de un estado "on - en funcionamiento", sin síntomas, a estar en un estado "off - desconectada", con síntomas).

El tratamiento requiere de gran pericia por parte del médico durante la evolución de la enfermedad, ya que es fundamental desde las etapas iniciales hacer consideraciones pronósticas en función de las características individuales y el tratamiento seleccionado. El manejo de las complicaciones motoras es considerado un reto terapéutico.

El tratamiento farmacológico habitual de esta enfermedad se hace a través de fármacos dopaminérgicos, levodopa y agonistas dopaminérgicos. Los agonistas dopaminérgicos incluyen dos subtipos los ergóticos y los no ergóticos. Los agonistas dopaminérgicos fueron desarrollados durante los años setenta en un esfuerzo por reducir la incidencia y gravedad de las complicaciones motoras resultantes del tratamiento a largo plazo con levodopa. La bromocriptina fue el primer agonista dopaminérgico que mostró beneficios en pacientes con enfermedad de Parkinson y complicaciones motoras. Posteriormente se buscaron otros agonistas dopaminérgicos y en 1989 la pergolida fue introducida. Después, a mediados de los años noventa, los agonistas dopaminérgicos fueron fuertemente propuestos, no solo como terapia adyuvante, como había sido hasta el momento, de la levodopa en el tratamiento de Parkinson avanzado, si no como monoterapia en la primera línea de tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson temprano. Posterior a ello se cuenta con evidencia de los efectos favorables que se han obtenido con nuevos agonistas dopaminérgicos no ergóticos como el ropirinol, pramipexol y la rotigotina, como monoterapia en pacientes con Parkinson de inicio temprano.

Varias ventajas a favor del uso de los agonistas dopaminérgicos versus levodopa como tratamiento para Parkinson de inicio temprano han sido expuestas. En particular la estimulación pulsátil de los receptores de la dopamina inducida por la administración repetida dada su corta

vida media, ha sido propuesta como el principal factor para la aparición de las fluctuaciones motoras y disquinesias. (12)

El objetivo del tratamiento en la enfermedad de Parkinson es mantener la autonomía e independencia del paciente el mayor tiempo posible mediante el control de los síntomas, como bloqueo, entendido este como aparición súbita de dificultad en la marcha que es evidente, especialmente al traspasar un umbral o enfrentar un obstáculo, y controlar las complicaciones derivadas del uso de los fármacos, como las disquinesias entendidas como movimientos involuntarios en cara y cuello, ante situaciones de estrés o durante la ejecución de tareas manipulativas finas, y las fluctuaciones motoras, esta última se refiere a un estado en el que la persona con enfermedad de Parkinson pasa de estar en estado "on" (es decir, "en funcionamiento", sin síntomas) a estar en estado "off" ("desconectado", con síntomas).

Para realizar la valoración y seguimiento de la progresión de la enfermedad se han diseñado varias escalas que se utilizan en la práctica clínica, algunas de ellas son Hoehn y Yarh, y Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Las dos escalas se describen en guías de práctica clínica, la primera es de fácil aplicación y se recomienda su uso para la clasificación clínica de la enfermedad, aunque es necesario tener en cuenta la presencia en estadios avanzados, de situaciones comórbidas que empeoren el estado basal del paciente. La escala UPDRS es más compleja aunque analiza más claramente la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, por lo que es útil para la evaluación de estos pacientes en los ensayos clínicos.

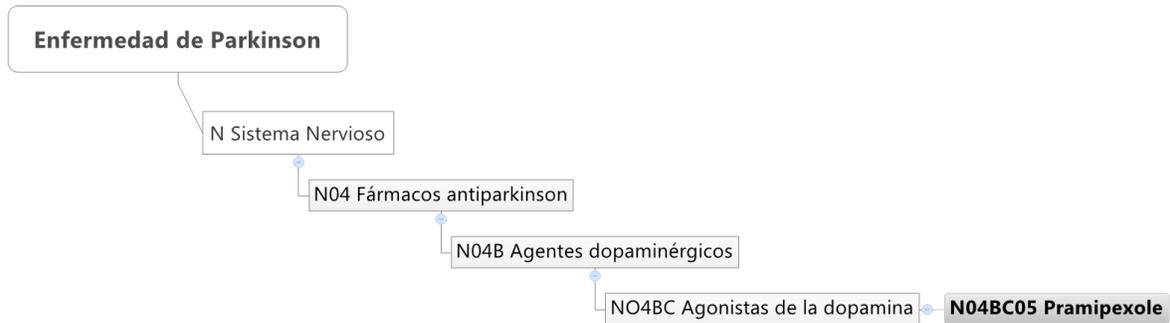
## 1.2. Descripción de la tecnología

El Pramipexol es un antiparkinsoniano, agonista dopaminérgico, no derivado del ergot. Indicado en el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática, sólo (sin levodopa) o en asociación con levodopa, es decir, durante el curso de la enfermedad, hasta las últimas etapas cuando su efecto desaparece o se convierte en irregular y se producen fluctuaciones del efecto terapéutico. (21)

### 1.2.1. Código ATC

El pramipexol pertenece al grupo de los antiparkinsonianos agonistas de la dopamina, la descripción de este grupo es la siguiente:

Figura 1 Descripción de niveles ATC



Fuente : Construcción propia. (22, 23)

### 1.2.2. Registro INVIMA

Al realizar la revisión de las bases de datos de registros sanitarios en Colombia, se encontraron 22 registros sanitarios, 16 de ellos vigentes, todos cuentan con la indicación en el tratamiento de parkinson. La información completa de estos registros sanitarios se encuentra en el Anexo No. 1. (23).

### 1.2.3. Información General del Principio Activo (21, 24, 25)

El pramipexol es un agonista de la dopamina que se une a los receptores dopaminérgicos de la subfamilia D2. Posee una afinidad preferente para los receptores D3 y una actividad intrínseca completa.

#### Dosificación

La dosificación de este medicamento debe realizarse de manera individual, administrándose tres veces al día. Para ello al inicio del tratamiento, se debe realizar una titulación para determinar la dosis requerida, con aumentos graduales. Se parte de una dosis inicial diaria de 0,264 mg de base (0,375 mg de sal), la cual se incrementará cada 5-7 días. Siempre que los pacientes no experimenten reacciones adversas intolerables, la dosis debe titularse hasta alcanzar un efecto terapéutico máximo.

La dosis individual de mantenimiento debe estar comprendida entre 0,264 mg de base (0,375 mg de sal) y un máximo de 3,3 mg de base (4,5 mg de sal) diarios.

En caso de requerir aumento en la dosificación, la dosis diaria se debe aumentar en 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) a intervalos semanales, hasta una dosis máxima de 3,3 mg de base (4,5 mg de sal) diarios. Es necesario tener en cuenta que la incidencia de somnolencia aumenta con dosis superiores a 1,5mg/día.

La interrupción del mantenimiento debe realizarse de manera gradual ya que puede producir síndrome neuroléptico maligno. La dosis debe disminuirse de manera gradual de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) por día hasta llegar a una dosis de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal). Posteriormente, la dosis se reducirá en etapas de 0,264 mg de base (0,375 mg de sal) por día.

En pacientes con insuficiencia renal, con un aclaramiento de creatinina entre 20 y 50 ml/min, la dosis diaria inicial de 0,176 mg base (0,25 mg de sal) debe administrarse en dos tomas, comenzando con 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) dos veces al día. En pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min, la dosis diaria debe administrarse como dosis única, comenzando con 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) diarios. No se debe exceder una dosis máxima diaria de 1,1 mg de base (1,5 mg de sal). Si se presenta deterioro en la función renal, la dosis del pramipexol debe disminuirse proporcionalmente en porcentaje a la disminución del aclaramiento. La dosis diaria en este caso particular, puede administrarse fraccionada en dos tomas, si el aclaramiento de creatinina oscila entre 20 y 50 ml/min, y en una única toma, si el aclaramiento de creatinina es inferior a 20 ml/min.

#### Condiciones y Precauciones

Al tomar pramipexol se debe : evitar conducir o manejar máquinas peligrosas ya que puede producirse somnolencia y/o episodios de sueño repentino; así como alucinaciones (en su mayoría visuales); evitar su administración en pacientes con alteraciones psicóticas, se recomienda una monitorización oftalmológica a intervalos regulares o si se producen anomalías en la visión; en caso de cardiopatía grave, se recomienda monitorizar la presión sanguínea, especialmente al inicio del tratamiento; debido al riesgo general de hipotensión ortostática asociada a la terapia dopaminérgica, ante la retirada brusca del tratamiento dopaminérgico, se han descrito síntomas que pueden sugerir el síndrome neuroléptico maligno. También puede ocurrir el fenómeno de rebote (empeoramiento de los síntomas tras una repentina interrupción del tratamiento).

La eliminación de pramipexol depende de la función renal. No se requiere reducción de la dosis diaria si el aclaramiento de creatinina es superior a 20 ml/min. No se ha determinado el uso de pramipexol en pacientes en hemodiálisis o en pacientes con insuficiencia renal grave.

## 2. Evaluación de efectividad y seguridad

### 2.1. Pregunta de investigación

En pacientes con enfermedad de Parkinson de inicio temprano, ¿cuál es la efectividad y seguridad de pramipexol comparado con bromocriptina y rotigotina, para el control de síntomas y progresión de la enfermedad?

<b>P</b>	Pacientes con enfermedad de Parkinson de inicio temprano (menores de 60 años)
<b>I</b>	Pramipexol
<b>C</b>	Bromocriptina o rotigotina
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Control de síntomas y progresión de la enfermedad: discinesia, fluctuaciones motoras y bloqueo</li> <li>▪ Abandono de terapia</li> </ul>

P: población; I: tecnología de interés; C: comparación y O: desenlaces (del inglés: Outcome).

La pregunta de investigación fue refinada y validada teniendo en cuenta las siguientes fuentes de información: registro sanitario INVIMA, Acuerdo 029 de 2011 (por el cual se define, aclara y actualiza el Plan Obligatorio de Salud - POS), guías de práctica clínica, reportes de evaluación de tecnologías, revisiones sistemáticas y narrativas de la literatura, estudios de prevalencia/incidencia y carga de enfermedad, consulta con expertos temáticos y otros actores clave.

El pramipexol es un agonista dopaminérgico no ergótico, que ha sido descrito para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, siendo este usado en diferentes estadios de la enfermedad y con diferentes objetivos, como monoterapia o como tratamiento adyuvante. El proceso llevado a cabo para refinar la pregunta PICO, revisión de la literatura y concepto de experto, consideró que el pramipexol es una opción terapéutica en pacientes con Parkinson de inicio temprano buscando retardar la aparición de efectos secundarios derivados del uso de otro tipo de terapias, levodopa.

En la actualidad el POS incluye para el tratamiento de Parkinson la levodopa/carvidopa, entacapona/carvidopa/levodopa y bromocriptina; de las anteriores, la entacapona/carvidopa/levodopa cuenta con la siguiente indicación: para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson moderada – severa sin respuesta al tratamiento en fases iniciales o con síntomas de fin de dosis. La bromocriptina y la levodopa/carvidopa no cuentan con aclaraciones relacionadas con la indicación clínica para su uso.

Dado lo anterior y considerando que el pramipexol es uno de los medicamentos de elección en el tratamiento del Parkinson temprano, por las razones expuestas previamente, se consideró que los comparadores adecuados, bajo esta indicación, eran la rotigotina y la bromocriptina, esta última como único medicamento que está incluido en el POS que puede llegar a usarse para esta indicación. No se consideró el ropirinol, dado que no cuenta con registro INVIMA en nuestro país.

## 2.2. Criterios de elegibilidad de la evidencia

### 2.2.1. Criterios de inclusión

#### 2.2.1.1. Población

Personas con enfermedad de Parkinson de inicio temprano (menores de 60 años)

#### 2.2.1.2. Tecnología de interés

Pramipexol.

#### 2.2.1.3. Comparadores

- Bromocriptina
- Rotigotina

#### 2.2.1.4. Desenlaces

- Control de síntomas y progresión de la enfermedad: discinesia, fluctuaciones motoras y bloqueo
- Abandono de terapia

#### 2.2.1.5. Tipo de estudios

- Revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados.
- Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes

Para determinar si el estudio correspondía a una revisión sistemática, se emplearon los criterios propuestos en el Manual Cochrane (14).

### 2.2.2. Criterios de exclusión

#### 2.2.2.1. Tipo de estudios

- Revisiones sistemáticas publicadas en idiomas diferentes al inglés y español.
- Estudios publicados únicamente en formato de resumen.

## 2.3. Metodología

### 2.3.1. Búsqueda de literatura

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva, con el objetivo de identificar evidencia científica relevante en relación con la pregunta de evaluación. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados en revisiones sistemáticas de la literatura (14). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.

#### 2.3.1.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

De acuerdo con el tipo de estudio definido en los criterios de elegibilidad, se seleccionaron las siguientes fuentes electrónicas de consulta:

- MEDLINE (plataforma Ovid)
- MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations (plataforma Ovid)
- MEDLINE Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE.com
- The Cochrane Library (plataforma Wiley)

Inicialmente se identificaron los términos clave de búsqueda en lenguaje natural a partir de la pregunta en formato PICO.

Posteriormente se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado (Medical Subject Headings - MeSH y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad, operadores booleanos y filtros metodológicos de alta sensibilidad. Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma y fecha de publicación.

Las estrategias de búsqueda y sus resultados se almacenaron en formato electrónico, estableciendo auto alertas para la actualización periódica de los resultados.

#### 2.3.1.2. Otros métodos de búsqueda

Un listado de los estudios incluidos en la evaluación junto con los criterios de elegibilidad fue enviado al experto temático, neurólogo experto en trastornos del movimiento, preguntándole por estudios adicionales publicados o no publicados que se ajustaran a los criterios de elegibilidad.

Se contactó a nivel nacional a los productores o comercializadores en el país de bromocriptina, pramipexol y rotigotina, indagando sobre la disponibilidad de estudios publicados y no publicados que se ajustaran a los criterios de elegibilidad definidos para la evaluación.

#### 2.3.1.3. Gestión documental

Para cada búsqueda se generó una bitácora o reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Los resultados de las búsquedas electrónicas y a través de otros métodos, fueron descargados al programa EndNote X6®. Las referencias duplicadas fueron removidas.

Los resultados se documentaron mediante el diagrama de flujo PRISMA (9).

#### 2.3.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores (AP/LC) de forma independiente, revisando los títulos y resúmenes con el programa Excel®.

En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios, se revisó el texto completo para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso y cuando fue necesario un tercer revisor fue consultado (LP). La concordancia entre los revisores se determinó mediante el índice kappa ponderado (Epidat 3.0).

A partir del grupo de referencias preseleccionadas se realizó la selección de estudios, para esto, un evaluador (AP) con el apoyo de un experto temático (GB), verificó nuevamente los criterios de elegibilidad mediante la revisión de cada referencia en texto completo.

#### 2.3.3. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada por un experto metodólogo (AP), de acuerdo con los criterios AMSTAR (13).

#### 2.3.4. Extracción de datos

La información básica de los estudios incluidos y sus hallazgos fueron extraídos por un revisor (AP), aplicando un formato estándar diseñado en Word®. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, los datos fueron extraídos del reporte con fecha de publicación más reciente.

#### 2.3.5. Análisis estadístico

La estimación promedio del efecto (Odds Ratio - OR) se obtuvo a través de un meta-análisis ponderando por el tamaño muestral (Mantel-Haenszel), con un modelo de efectos aleatorios, considerando la heterogeneidad clínica, metodológica y estadística. Para cada meta-análisis se construyó un forest plot, el cual se empleó como una aproximación visual de la existencia de heterogeneidad estadística, cuantificada mediante la prueba  $I^2$ , considerando: 0%-40% heterogeneidad no importante, 30%-60% heterogeneidad moderada, 50%-90% heterogeneidad sustancial y 75%-100% heterogeneidad considerable. La significancia estadística del efecto se evaluó mediante la prueba Z.

El procesamiento estadístico se realizó con el programa Review Manager (RevMan5).

Ante la ausencia de evidencia directa (cabeza a cabeza) entre las tecnologías de interés, se realizó un meta-análisis de comparaciones indirectas. Se calculó la medida combinada del efecto utilizando el método de Bucher *et al.* (17), con el programa Indirect Treatment Comparison, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

Los análisis estadísticos se realizaron con un nivel de confianza del 95% y una significancia estadística de 0,05.

#### 2.3.6. Métodos de síntesis de la evidencia

Para cada comparación y desenlaces (de efectividad y seguridad) se seleccionó el estudio que mejor se valoró con base en los siguientes criterios:

- Inclusión de evidencia directa "estudios cabeza a cabeza"
- Inclusión de evidencia obtenida por análisis pragmático "Intención a Tratar"
- Inclusión de datos individuales de pacientes
- Número de estudios primarios incluidos

- Exhaustividad en las fuentes de información consultadas
- Estatus de publicación de los estudios primarios
- Restricciones de lenguaje
- Probabilidad de sesgo de publicación
- Calidad metodológica de la revisión (herramienta AMSTAR)
- Heterogeneidad estadística para los efectos de interés
- Imprecisión de los estimadores de interés

La calidad para el cuerpo de la evidencia se determinó con la metodología Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (1).

## 2.4. Resultados

### 2.4.1. Búsqueda de literatura

Los resultados de la búsqueda se detallan en el Anexo 2.

### 2.4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Los resultados de la tamización de referencias y selección de estudios se presentan en el Anexo 3.

El listado de los estudios incluidos y excluidos se provee en los Anexos 4 y 5 respectivamente.

### 2.4.3. Calidad de la evidencia

La calidad de los estudios incluidos se presenta en el Anexo 6.

### 2.4.4. Descripción de los estudios

Las características de los estudios incluidos se presentan en el Anexo 7.

### 2.4.5. Síntesis de evidencia

Los resultados de este reporte están basados en 6 ensayos clínicos: Herskovits E 1988 Argentina, Riopelle RJ 1988 Canadá, Olanow CW 1955 USA, Weiner WJ USA Bromocriptine 1993, Parkinson Study Group CALM-PD 2004, Hely MA Sydney 1994. Estos ensayos clínicos provienen de una RSL: Stowe R 2009. Esta revisión fue seleccionada como la de mejor calidad metodológica entre las tres que cumplieron los criterios de elegibilidad, (11/11, calidad alta) (Anexo 6).

#### 2.4.6. Efectividad

La Figura 1 muestra la red de evidencia empleada para el meta-análisis de comparaciones indirectas.

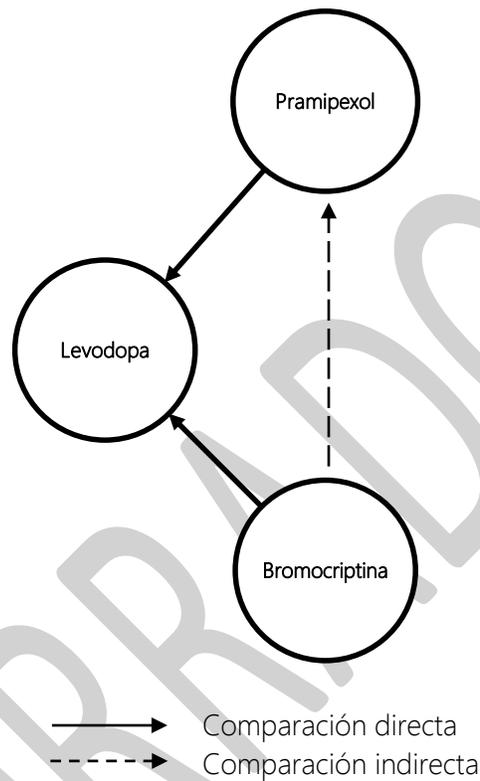


Figura 1. Red de estudios incluidos en el meta-análisis de comparaciones indirectas.

#### Pramipexol versus levodopa

Pramipexol comparado con levodopa tiene un efecto protector estadísticamente significativo sobre la ocurrencia de discinecias y fluctuaciones motoras, y se asocia con un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de bloqueo (Cuadro 1) (Stowe R 2009).

**Cuadro 1.** Efectividad de pramipexol versus levodopa.

Desenlace	Número de pacientes	OR [IC 95%]
Discinesia	301	0.29 [0.18, 0.46]
Fluctuaciones motoras	301	0.53 [0.34, 0.84]
Bloqueo	301	1.73 [1.06, 2.81]

### Bromocriptina versus levodopa

Para esta comparación se realizó la combinación de estudios extraídos de la revisión Cochrane seleccionada (Stowe R 2009) y se obtuvieron los resultados que se presentan a continuación.

**Discinesia:** Bromocriptina comparada con levodopa se asocia con una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de discinesia (2 estudios, n = 141, OR: 0.30, IC 95%: 0.15, 0.61), sin evidencia de heterogeneidad estadística ( $I^2 = 0\%$ ) (Figura 2).

**Fluctuaciones motoras:** Bromocriptina comparada con levodopa no presenta diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de fluctuaciones motoras (3 estudios, n = 218) OR: 0.81, IC 95%: 0.41, 1.63), no hay evidencia de heterogeneidad estadística ( $I^2 = 0\%$ ) (Figura 3).

**Bloqueo:** Bromocriptina comparada con levodopa se asocia con un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de bloqueo (1 estudio, n = 15 OR: 9.89, IC 95%: 1.34, 73.12) (Stowe R/ USA bromocriptina).

**Figura 2.** Meta-análisis bromocriptina versus levodopa, desenlace: discinesia.

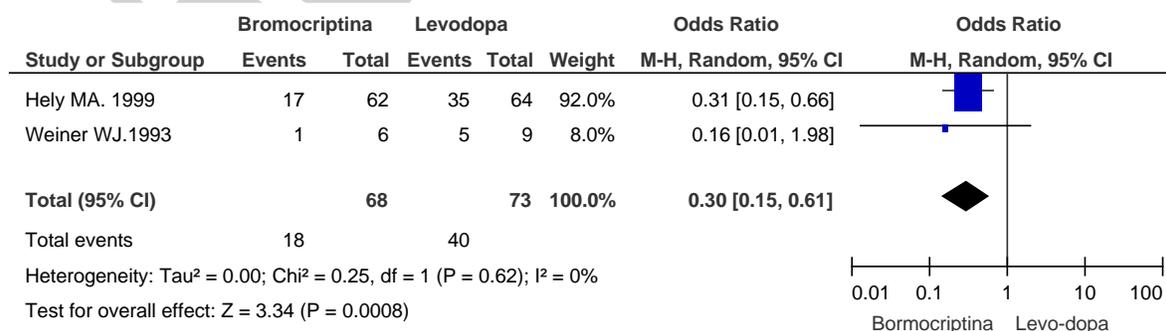
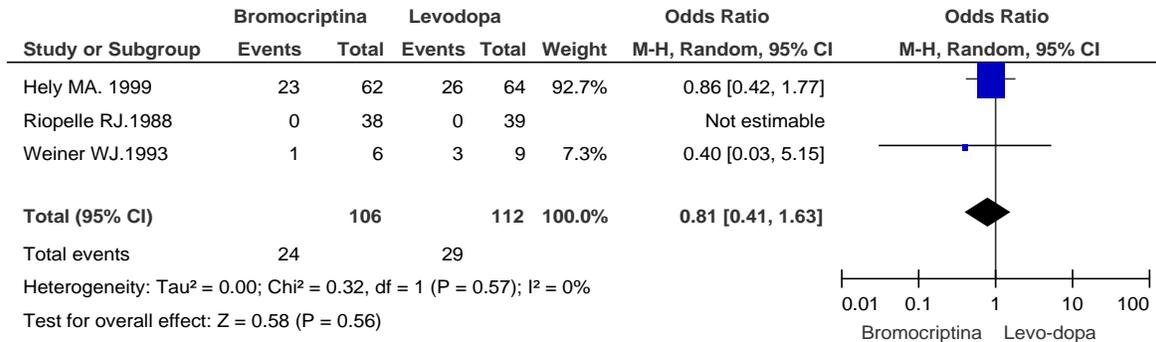


Figura 3. Meta-análisis bromocriptina versus levodopa, desenlace: fluctuaciones motoras.



### Bromocriptina versus pramipexol

Bromocriptina comparada con pramipexol no presenta diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo de discinesia, fluctuaciones motoras y bloqueo (Cuadro 2).

Cuadro 2. Meta-análisis de comparaciones indirectas, bromocriptina versus pramipexol.

Desenlace	Número de estudios y pacientes	OR [IC 95%]
Discinesia	3 ; n: 442	1.03 [0.44, 2.40]
Fluctuaciones motoras	3 ; n: 442	1.52 [0.67, 3.48]
Bloqueo	2 ; n: 316	5.71 [0.73, 44.77]

### Pramipexol versus rotigotina

No se identificó evidencia directa de efectividad (estudios cabeza a cabeza) entre las dos tecnologías. No se identificó evidencia que permitiera realizar un análisis indirecto.

#### 2.4.7. Seguridad

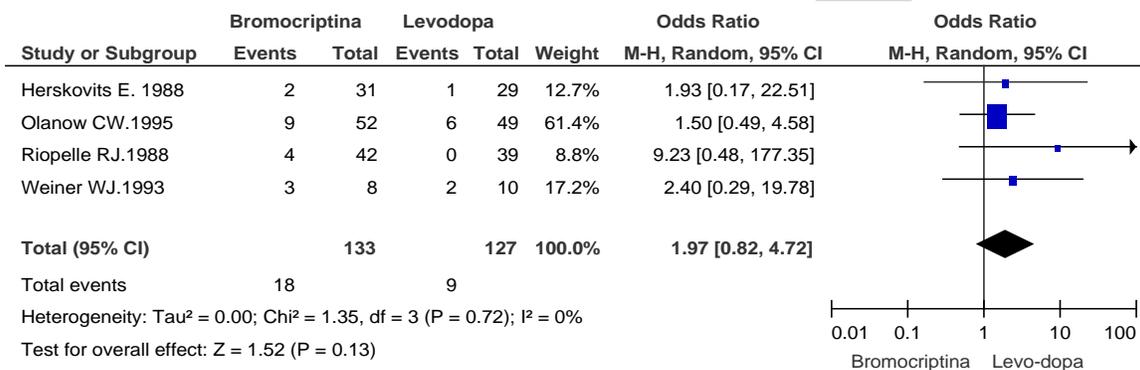
### Pramipexol versus levodopa

Pramipexol comparado con levodopa se asocia con un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de abandono de terapia (1 estudio, n = 301, OR: 1.63, IC 95%: 1.03, 2.59) (Stowe R/ PSG CALM-PD).

### Bromocriptina versus levodopa

Bromocriptina comparada con levodopa no presenta diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de abandono de la terapia (4 estudios, n = 260, OR: 1.97, IC 95%: 0.82, 4.72), no hay evidencia de heterogeneidad estadística ( $I^2 = 0\%$ ) (Figura 4).

Figura 4. Meta-análisis bromocriptina versus levodopa, desenlace: abandono de terapia.



### Bromocriptina versus pramipexol

Bromocriptina comparada con pramipexol no presenta diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de abandono de la terapia (5 estudios, n = 561, OR: 1.20, IC 95%: 0.44, 3.25).

### Pramipexol versus rotigotina

No se identificó evidencia directa de seguridad (estudios cabeza a cabeza) entre las dos tecnologías. No se encontró evidencia que permitiera realizar un análisis indirecto.

El desenlace progresión de la enfermedad, no fue analizado en la revisión sistemática seleccionada (Stowe R 2009). Este desenlace se encontró en la revisión de Baker W 2009, que obtuvo una calificación AMSTAR de 9/11, a pesar de tener una alta calidad no fue posible valorar este desenlace en esta evaluación dado que no contemplaban la comparación "cabeza – cabeza" de pramipexol versus bromocriptina, y tampoco contaba con los datos para realizar una comparación indirecta.

Cuadro 3. Calidad y síntesis de la evidencia (metodología GRADE).

Comparación: bromocriptina versus pramipexol												
Referencia (No. de estudios/N)	Evaluación de la calidad						Resumen de los hallazgos				Calidad de la evidencia	Importancia del desenlace
							No. de eventos/No. de pacientes (%)		Efecto			
	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Bromocriptina	Pramipexol	Relativo (%) [IC 95%]	Absoluto [IC 95%]		
Desenlace (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento): bloqueo												
Stowne 2/316	Ensayos clínicos	Serias*	No	No	Si		**	**	5.17* [0.73, 44.77]		++ Baja	
Desenlace (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento): fluctuaciones motoras												
Stowne 3/442	Ensayos clínicos	Serias*	No	No	Si		**	**	1.52* [0.67, 3.48]		++ Baja	
Desenlace (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento): discinesia												
Stowne 3/442	Ensayos clínicos	Serias*	No	No	Si		**	**	1.03* [0.44, 2.40]		++ Baja	
Desenlace (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento): abandono de terapia												
Stowne 5/561	Ensayos clínicos	Serias*	No	No	Si		**	**	1.20* [0.44, 3.25]		++ Baja	
Calidad global	Baja											

IC: intervalo de confianza.

⊕⊕⊕⊕ Alta: es poco probable que otras investigaciones cambien nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto.

⊕⊕⊕ Moderada: es posible que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y que puedan cambiar el cálculo.

⊕⊕ Baja: es muy probable que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y es probable que cambien el cálculo.

⊕ Muy baja: no estamos muy seguros sobre el cálculo aproximado.

\*No es claro el proceso de ocultamiento de la asignación (Bromocriptine, Sydney, Canada, USA)

\*\* La estimación del efecto fue obtenida mediante un meta-análisis indirecto realizado por el equipo desarrollador, dado que no se identificó evidencia directa (cabeza a cabeza) entre las tecnologías de interés.

### 3. Discusión

En el meta análisis realizado a través de una comparación indirecta, pramipexol versus bromocriptina, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces de efectividad (discinesia, fluctuaciones motoras, bloqueo) y seguridad (abandono de terapia). Estos resultados se obtienen de una evidencia de calidad baja, evaluada para cada desenlace a través de la metodología GRADE.

Los meta-análisis indirectos son especialmente útiles en situaciones en las cuales existen varios tratamientos que se han sido comparados frente a una intervención común, en nuestro caso levodopa, pero la información de comparaciones directas es inexistente. De la misma manera como sucede con los meta análisis convencionales, la validez de los resultados de los meta análisis indirectos dependerán de la calidad de los estudios individuales, la variabilidad entre estudios y que los sesgos sean mínimos.

Para el caso del pramipexol, hasta la fecha de esta revisión, no se han desarrollado estudios clínicos aleatorizados que comparen cabeza a cabeza este tratamiento con los demás de su grupo farmacéutico, agonistas dopaminérgicos. Por lo anterior y hasta que este tipo de estudios no se realicen, se genera la necesidad de abordar diferentes procedimientos y técnicas para sintetizar la evidencia de la que se dispone, como el meta análisis indirecto.

Los datos para el análisis combinado fueron obtenidos de una revisión sistemática de la literatura (Stowe 2009, Cochrane), la cual fue calificada con la herramienta AMSTAR con 11/11, lo que representa una calidad global de la RS Alta. Al realizar la evaluación de la calidad de la evidencia para cada desenlace por medio de la herramienta GRADE, se obtiene una calidad de la evidencia para los 4 desenlaces baja. Esta calificación de la evidencia se debe a la presencia de sesgo dado por no tener claridad del ocultamiento de la asignación e imprecisión (IC).

La calidad de la evidencia encontrada genera una limitación en la confianza de los resultados de la revisión, en la efectividad y seguridad de los agonistas dopaminérgicos comparados entre ellos, pramipexol versus bromocriptina. Pero de otra manera la literatura es consistente en demostrar que los agonistas dopaminérgicos, pramipexol, son superiores a la levodopa en desenlaces como fluctuaciones motoras y disquinesia, en pacientes con Parkinson temprano (Cuadro 4, 5).

Cuadro 4. Pramipexol versus levodopa.

Estudio	Desenlace	OR [IC 95%]
Int. PSG CALM-PD	Discinesia	0.29 [0.18, 0.46]
	Fluctuaciones motoras	0.53 [0.34, 0.84]
	Bloqueo	1.73 [1.06, 2.81]
	Abandono de terapia	1.63 [1.03, 2.59]

Cuadro 5. Agonistas dopaminérgicos versus levodopa / bromocriptina contra levodopa

Estudio	Desenlace	OR [IC 95%]
Stowe 2009 Bromocriptina versus levodopa	Discinesia	0.65 [0.52, 0.82]
	Fluctuaciones motoras	0.90 [0.71, 1.15]
	Bloqueo	1.48 [0.70, 3.15]
	Abandono de terapia	1.73 [1.40, 2.13]
Stowe 2009 Agonistas dopaminérgicos no ergóticos versus levodopa	Discinesia	0.30 [0.21, 0.43]
	Fluctuaciones motoras	0.53 [0.34, 0.84]
	Bloqueo	1.58 [1.09, 2.27]
	Abandono de terapia	1.40 [1.10, 1.77]

En los hallazgos previamente descritos se observa de manera consistente que tanto el pramipexol, como la bromocriptina y en general el grupo de agonistas no ergóticos son protectores para uno de los efectos relevantes en la terapia para la enfermedad de Parkinson, la presencia de discinesia. Por otro lado no se evidencia efecto protector significativo de la bromocriptina versus levodopa en relación a la presencia de fluctuaciones motoras, en tanto que el pramipexol y el grupo de agonistas dopaminérgicos no ergóticos de manera consistente son protectores para la aparición de esta, versus la levodopa.

Lo anterior coincide con los hallazgos expuestos en la literatura y en las recomendaciones de guías de práctica clínica, en relación con el uso del pramipexol en pacientes con Parkinson temprano dado que reduce el riesgo de presentar discinesia y fluctuaciones motoras, eventos que se presentan como efectos secundarios importantes en este grupo de pacientes con el uso temprano de la levodopa.

Es necesario realizar investigaciones que comparen cabeza a cabeza los agonistas dopaminérgicos, tanto ergóticos como no ergóticos, para determinar de manera clara su efectividad y seguridad, bajo la indicación de tratamiento como monoterapia en pacientes con Parkinson temprano.

#### 4. Conclusiones

- Efectividad: no se identificó evidencia directa de efectividad de pramipexol en comparación con bromocriptina o rotigotina. Pramipexol versus bromocriptina no tienen diferencias en efectividad para los desenlaces: discinesia, fluctuaciones motoras y bloqueo (evidencia indirecta). La calidad de la evidencia fue baja (metodología GRADE).
- Seguridad: no se identificó evidencia directa de seguridad de pramipexol en comparación con bromocriptina o rotigotina. Pramipexol versus bromocriptina no tienen diferencias en el riesgo de abandono de la terapia (evidencia indirecta).

BORRADOR

## Referencias bibliográficas

1. Brozek, J., Oxman, A., & Schünemann, H. (2008). GRADEpro Version 3.6 for Windows.
2. Catalá L, Tobías A. Síntesis de la evidencia clínica y meta análisis en red con comparaciones indirectas. Med Clin (Barc). 2013; 140(4): 182-187
3. Comisión de Regulación en Salud. Efectividad, seguridad y análisis económico de pramipexol para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson. Noviembre 2011.
4. Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Parkinson inicial y avanzada en el tercer nivel de Atención. México: Secretaría de Salud, 2010. [www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html](http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html).
5. Giraldo, E., Gualtero, M., Rodríguez, B., Galindo, I., Díaz, D., & Buitrago, G. (2012). Criterios para la valoración de la calidad de los reportes de evaluaciones de tecnología sanitaria en Colombia. Bogotá, D.C.: Unidad Administrativa Especial - Comisión de Regulación en Salud UAE - CRES.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: A new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. Journal of Clinical Epidemiology 64 (2011).
7. Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento Sociedad Andaluza de Neurología. Recomendaciones de Práctica Clínica en la Enfermedad de Parkinson. 2012.
8. Levine CB, Fehrbach KR, Siderowf AD, et al. Diagnosis and Treatment of Parkinson's Disease: A Systematic Review of the Literature. Evidence Report/Technology Assessment Number 57. (Prepared by Metaworks, Inc., under Contract No. 290-97-0016) AHRQ Publication No. 03-E040. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality. June 2003
9. Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. a, Clarke, M., et al. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS medicine, 6(7).

10. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, 2006.
11. Pradilla A, Vesga A, León S, y grupo GENECO. Estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health 14(2), 2003.
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's Disease. A national clinical guideline. January 2010.
13. Shea, B. J., Hamel, C., Wells, G. a, Bouter, L. M., Kristjansson, E., Grimshaw, J., Henry, D. a, et al. (2009). AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. Journal of clinical epidemiology, 62(10), 1013–20.
14. The Cochrane Collaboration. (2011). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011]. (J. Higgins & S. Green, Eds.).
15. Wells, G., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., & Losos, M. (n.d.). The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses.
16. Whiting, P., Rutjes, A., Westwood, M., Mallett, S., Deeks, J., Reitsma, J., Leeflang, M., et al. (2011). QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. Annals of Internal Medicine, (4).
17. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997 Jun;50(6):683-91.
18. Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Tolerability and safety of ropinirole versus other dopamine agonists and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials (Structured abstract). Drug Safety [Internet]. 2010; 33(2):[147-61 pp.]. Available from:

<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12010001446/frame.html>.

19. Stowe R, Ives N, Clarke Carl E, van H, Ferreira J, Hawker Robert J, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2008; (2). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006564.pub2/abstract>.
20. Baker WL, Silver D, White CM, Kluger J, Aberle J, Patel AA, et al. Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease: A meta-analysis. Parkinsonism and Related Disorders. 2009;15(4):287-94.
21. 21. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Euskadi. [Online].; 2007 [cited 2013 agosto 28].
22. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index 2013. [Online].; 2013. Available from: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).
23. INVIMA. Consulta Datos de Productos. [Online].; 2013. Available from: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp).
24. EMA. European Medicines Agency. [Online].; 2013 [cited 2013 agosto 28. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000941/WC500046573.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000941/WC500046573.pdf).
25. Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. MedlinePlus. [Online].; 2012 [cited 2013 Agosto 28. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a697029-es.html>.

Anexos

Anexo No.1 Registros Sanitarios Vigentes

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
1	INVIMA 2010M- 0010975	MIRAPEX <sup>®</sup> ER 3.0 MG	<b>Forma Farmacéutica:</b> Tabletas liberación sostenida <b>Concentración :</b> 3mg <b>Via de administración:</b> Oral <b>Presentación:</b> Caja con blíster por 10tabletas de diferente contenido	ANTIPARKINSONIANO; ÚTIL EN EL MANEJO DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS.	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
2	INVIMA 2012M- 0013576	XOMIKLINE <sup>®</sup> 0.25 MG	<b>Forma Farmacéutica:</b> TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO <b>Concentración :</b> 0.25mg <b>Via de administración:</b> Oral <b>Presentación:</b> Caja con 28 y 30 tabletas	ANTIPARKINSONIANO; ÚTIL EN EL MANEJO DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS.	GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.
3	INVIMA 2005M- 0005009	MIRAPEX <sup>®</sup> COMPRIMIDOS 1.0 MG	<b>Forma Farmacéutica:</b> Tabletas liberación sostenida <b>Concentración :</b> 3mg <b>Via de administración:</b> Oral <b>Presentación:</b> Caja con blíster por 10tabletas de diferente contenido	ANTIPARKINSONIANO; ÚTIL EN EL MANEJO DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS.	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
4	INVIMA 2010M- 0010795	MIRAPEX <sup>®</sup> ER 0.75 MG	<b>Forma Farmacéutica:</b> TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO <b>Concentración :</b> 1mg <b>Via de administración:</b> Oral <b>Presentación:</b> Caja con 10, 30, 60 y 100 tabletas	ANTIPARKINSONIANO; ÚTIL EN EL MANEJO DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS.	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
5	INVIMA 2010M- 0011168	MIRAPEX <sup>®</sup> ER 1.5 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA	<b>Forma Farmacéutica:</b> Tabletas de liberación sostenida <b>Concentración :</b> 1mg <b>Via de administración:</b> Oral <b>Presentación:</b> Caja con 10, 30, 60 y 100 tabletas	ANTIPARKINSONIANO. ÚTIL EN EL MANEJO DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS.	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
6	INVIMA 2010M- 0010840	MIRAPEX <sup>®</sup> ER 0.375 MG	<b>Forma Farmacéutica:</b> Tabletas de liberación sostenida <b>Concentración :</b> 0.375mg <b>Via de administración:</b> Oral <b>Presentación:</b> Caja con 10, 30, 60 y 100 tabletas	ANTIPARKINSONIANO. ÚTIL EN EL MANEJO DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS.	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
7	INVIMA 2012M- 0013575	XOMIKLINE <sup>®</sup> 1.00 MG	<b>Forma Farmacéutica:</b> Tabletas de liberación sostenida <b>Concentración :</b> 1mg <b>Via de administración:</b> Oral <b>Presentación:</b> Caja con 10, 30, 60 y 100 tabletas	ANTIPARKINSONIANO. ÚTIL EN EL MANEJO DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS.	GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
8	INVIMA 2013M-0014157	PRAMIPEXOL DICLORHIDRATO MONOHIDRATO 0,25MG	<b>Forma Farmacéutica:</b> TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO <b>Concentración :</b> 0,25mg <b>Via de administración:</b> Oral <b>Presentación:</b> Caja con 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, y 100 tabletas	TRATAR LOS SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON PRIMARIA. PUEDE SER USADO SOLO O EN COMBINACIÓN CON LEVODOPA. TRATAR LOS SÍNTOMAS DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS MODERADO A SEVERO (RLS).	NOVARTIS DE COLOMBIA S.A
9	INVIMA 2013M-0014005	PRAMIPEXOL DICLORHIDRATO MONOHIDRATO 1 MG	<b>Forma Farmacéutica:</b> TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO <b>Concentración :</b> 1mg <b>Via de administración:</b> Oral <b>Presentación:</b> Caja con 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, y 100 tabletas	TRATAR LOS SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON PRIMARIA. PUEDE SER USADO SOLO O EN COMBINACIÓN CON LEVODOPA. TRATAR LOS SÍNTOMAS DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS MODERADO A SEVERO (RLS).	NOVARTIS DE COLOMBIA S.A
10	INVIMA 2013M-0014499	PARMITAL® 0.125MG COMPRIMIDOS	<b>Forma Farmacéutica:</b> TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO <b>Concentración :</b> 1mg <b>Via de administración:</b> Oral <b>Presentación:</b> Caja con 10 y 30 tabletas	ANTIPARKINSONIANO. ÚTIL EN EL MANEJO DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS.	MONTE VERDE S.A.
11	INVIMA 2013M-0014538	PARMITAL® 0.250MG TABLETAS	<b>Forma Farmacéutica:</b> TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO <b>Concentración :</b> 0.250mg <b>Via de administración:</b> Oral <b>Presentación:</b> Caja con 10 y 30 tabletas	ANTIPARKINSONIANO. ÚTIL EN EL MANEJO DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS.	MONTE VERDE S.A.
12	INVIMA 2005M-0005022	MIRAPEX® COMPRIMIDOS 0.25 MG	<b>Forma Farmacéutica:</b> TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO <b>Concentración :</b> 0,25mg <b>Via de administración:</b> Oral <b>Presentación:</b> Caja con 10, 30, 60 y 100 tabletas	ANTIPARKINSONIANO; ÚTIL EN EL MANEJO DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS.	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
13	INVIMA 2012M-0013690	XOMIKLINE® 0.125 MG	<b>Forma Farmacéutica:</b> TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO <b>Concentración :</b> 0.125mg <b>Via de administración:</b> Oral <b>Presentación:</b> Caja con 28 y 30 tabletas	ANTIPARKINSONIANO; ÚTIL EN EL MANEJO DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS.	GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.
14	INVIMA 2012M-0013850	LIVIPARK® 1 MG	<b>Forma Farmacéutica:</b> TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO <b>Concentración :</b> 1mg <b>Via de administración:</b> Oral <b>Presentación:</b> Caja con 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, y 100 tabletas	TRATAR LOS SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON PRIMARIA. PUEDE SER USADO SOLO O EN COMBINACIÓN CON LEVODOPA. TRATAR LOS SÍNTOMAS DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS MODERADO A SEVERO (RLS).	SANDOZ GMBH

	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
15	INVIMA 2012M- 0013846	LIVIPARK® 0.25 MG	<p><b>Forma Farmacéutica:</b> TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO</p> <p><b>Concentración :</b> 0,25mg</p> <p><b>Via de administración:</b> Oral</p> <p><b>Presentación:</b> Caja con 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, y 100 tabletas</p>	TRATAR LOS SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON PRIMARIA. PUEDE SER USADO SOLO O EN COMBINACIÓN CON LEVODOPA. TRATAR LOS SÍNTOMAS DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS MODERADO A SEVERO (RLS).	SANDOZ GMBH
16	INVIMA 2010M- 0011145	MIRAPEX® ER 4.5 MG	<p><b>Forma Farmacéutica:</b> Tabletas de liberación sostenida</p> <p><b>Concentración :</b> 4,5mg</p> <p><b>Via de administración:</b> Oral</p> <p><b>Presentación:</b> Caja con 10, 30, 60 y 100 tabletas</p>	ANTIPARKINSONIANO; ÚTIL EN EL MANEJO DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS.	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

BORRADOR

Anexo 2. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.

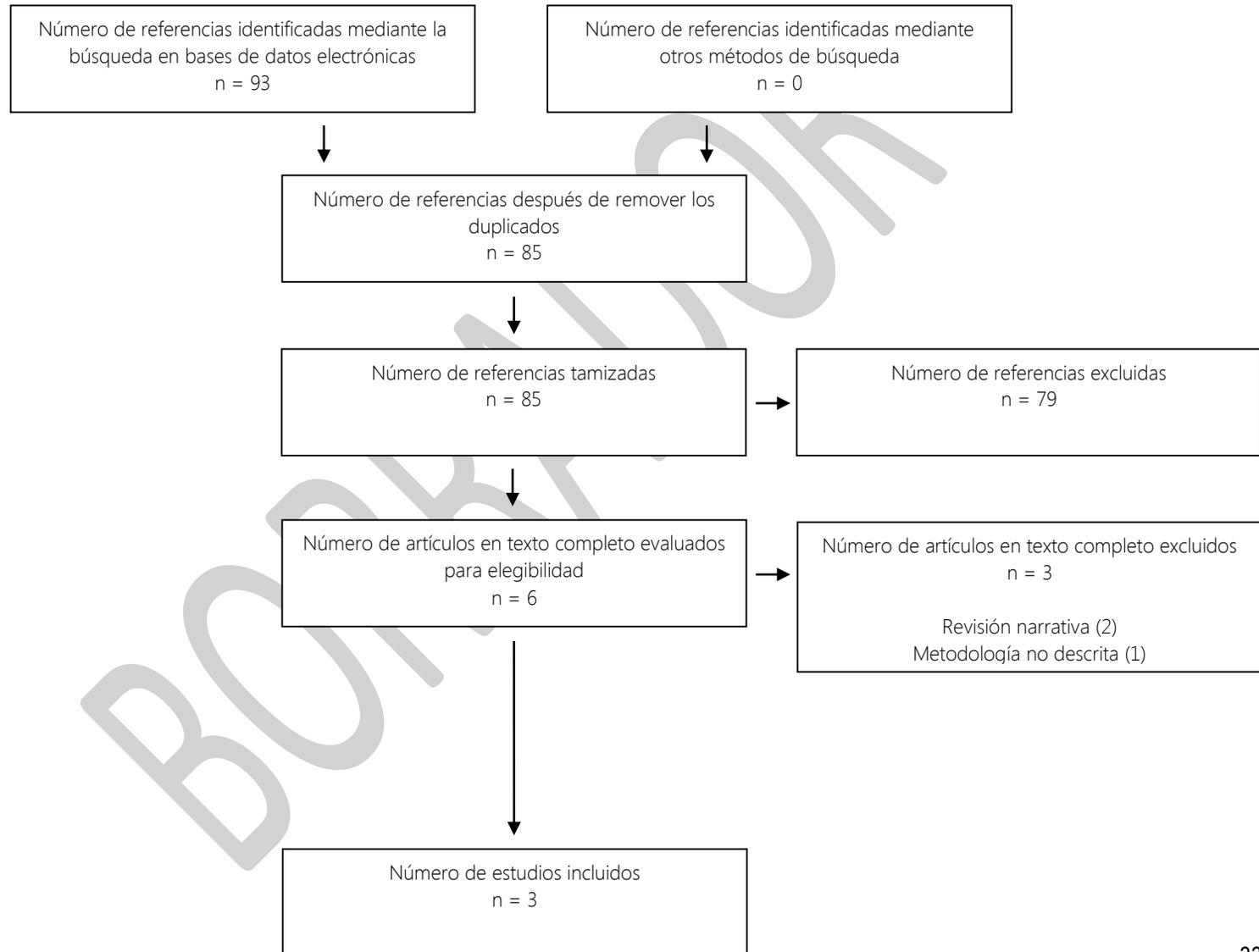
Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MEDLINE</li> <li>▪ MEDLINE In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations</li> <li>▪ MEDLINE Daily Update</li> </ul>
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	15/05/2013
Fecha de actualización	29/07/2013
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. exp parkinson disease/ (48602)</li> <li>2. parkinson disease.tw. (7111)</li> <li>3. (idiopathic adj5 parkinson\$ adj5 disease).tw. (2757)</li> <li>4. (lewy adj5 body adj5 parkinson\$ adj5 disease).tw. (493)</li> <li>5. (primary adj5 parkinson\$.tw. (375)</li> <li>6. (parkinson\$ adj5 disease\$.tw. (60658)</li> <li>7. (paralysis adj5 agitans).tw. (178)</li> <li>8. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 (72343)</li> <li>9. pramipexole.tw. (1058)</li> <li>10. pramipexol.tw. (28)</li> <li>11. 9 or 10 (1083)</li> <li>12. exp bromocriptine/ (7292)</li> <li>13. bromocriptine.tw. (7146)</li> <li>14. bromocryptin\$.tw. (336)</li> <li>15. bromocriptin\$.tw. (7242)</li> <li>16. (bromocriptin\$ adj5 mesylate).tw. (122)</li> <li>17. 12 or 13 or 14 or 15 or 16 (9587)</li> <li>18. N-0437.tw. (81)</li> <li>19. "N 0437".tw. (81)</li> <li>20. "N 0923".tw. (26)</li> <li>21. N-0923.tw. (26)</li> <li>22. rotigotine.tw. (251)</li> <li>23. 18 or 19 or 20 or 21 or 22 (353)</li> <li>24. 17 and 23 (18)</li> <li>25. 8 and 11 and 2 (8)</li> </ol>
# de referencias identificadas	8
# de referencias sin duplicados	5

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	15/05/2013
Fecha de actualización	29/07/2013
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Revisiones sistemáticas y meta-análisis
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>#1 'parkinson disease'/exp (86,266)            #2 'parkinson disease':ab,ti (7,851)            #3 'paralysis agitans':ab,ti (169)            #4 parkinson* AND disease*:ab,ti (83,561)            #5 'parkinson dementia complex':ab,ti (58)            #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 (103,546)            #7 'pramipexole'/exp (4,651)            #8 'pramipexole':ab,ti (1,262)            #9 #7 OR #8 (4,763)            #10 'bromocriptine'/exp (19,156)            #11 'bromocriptine':ab,ti (7,829)            #12 bromocr*:ab,ti (8,956)            #13 bromoergocr*:ab,ti (148)            #14 #10 OR #11 OR #12 OR #13 (20,663)            #15 'rotigotine'/exp (1,238)            #16 'rotigotine':ab,ti (373)            #17 'n 0437':ab,ti (90)            #18 'n 0923':ab,ti (34)            #19 'n 0924':ab,ti (4)            #20 'rotigotine hydrochloride':ab,ti (5)            #21 #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 (1278)            #22 #14 AND #21 (274)            #23 #6 AND #9 AND #22 (212)            #24 #6 AND #9 AND #22 AND ([cochrane review]/lim OR                  [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND                  [embase]/lim (17)</p>
# de referencias identificadas	17
# de referencias sin duplicados	13

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick</a>
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	15/05/2013
Fecha de actualización	29/07/2013
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Sin restricción
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 parkinson disease (3322) #2 pramipexole (207) #3 bromocriptine (876) #4 rotigotine (46) #5 #1 and #2 and #3 or #4 (68)
# de referencias identificadas	68
# de referencias sin duplicados	0

BORRADOR

Anexo 3. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.



**Anexo 4.** Listado de estudios incluidos.

Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Tolerability and safety of ropinirole versus other dopamine agonists and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials (Structured abstract). *Drug Safety* [Internet]. 2010; 33(2):[147-61 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12010001446/frame.html>.

Stowe R, Ives N, Clarke Carl E, van H, Ferreira J, Hawker Robert J, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2008; (2). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006564.pub2/abstract>.

Baker WL, Silver D, White CM, Kluger J, Aberle J, Patel AA, et al. Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease: A meta-analysis. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2009;15(4):287-94.

**Anexo 5.** Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión.

Anonymous. Rotigotine: Parkinson's disease: a step backward. *Prescrire Int*. 2008 Apr;17(94):60.

Bonuccelli U, Del Dotto P, Rascol O. Role of dopamine receptor agonists in the treatment of early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Dec;15 Suppl 4:S44-53. PubMed PMID: 20123557.

Jost WH, Angersbach D, Rascol O. Clinical studies with ropinirole in Parkinson's disease and RLS. *Journal of Neurology*. 2006;253(SUPPL. 4):IV/16-IV/21.

Anexo 6. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).

Criterio	Kulisevsky 2010	Stowe 2009	Baker 2009
1. ¿Fue provisto un diseño a priori? La pregunta de investigación y los criterios de inclusión se establecieron antes de conducir la revisión.	Si	Si	Si
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada? Existieron por los menos dos evaluadores independientes para la extracción de datos y un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.	Si	Si	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura? La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en un campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.	No	Si	Si
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión? Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación; se indicó si se excluyó o no algún reporte (de la revisión sistemática), con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.	No	Si	No
5. ¿Se presentó un listado de estudios (incluidos y excluidos)? Se presentó una lista de los estudios que fueron incluidos y excluidos.	No	Si	No
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos? Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. Se reportaron las características en todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.	Si	Si	Si
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada? Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como criterio de inclusión); se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.	No	Si	Si
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones? Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.	Si	Si	Si

Criterio	Kulisevsky 2010	Stowe 2009	Baker 2009
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios? Para los resultados combinados, se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, $I^2$ ). Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).	Si	Si	Si
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación? La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo, otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).	No	Si	Si
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés? Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.	Si	Si	Si
Calidad global†	6/11 Moderada	11/11 Alta	9/11 Alta

NA: no aplica.

† Calidad global: baja (puntaje entre 0-3), media (puntaje entre 4-7) y alta (puntaje entre 8-11).

\* Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 7. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.

	Kulisevsky 2010	Stowe 2009	Baker 2009
Tipo de revisión			
Población	Enfermedad de Parkinson temprana y avanzada	Enfermedad de Parkinson temprana	Enfermedad de Parkinson temprana
Subgrupos	NA	NA	NA
Comparaciones (intervención versus comparador)	Agonistas dopaminérgicos, tomando a ropirinol como referencia, placebo y otros (en comparaciones indirectas en caso de ser necesario)	Agonistas dopaminérgicos orales con o sin levodopa versus placebo o levodopa o los dos	Agonistas dopaminérgicos como monoterapia o terapia adyuvante
Desenlaces (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento)	Tolerabilidad y seguridad (náusea, somnolencia, disquinesia, insomnio, cefalea, hipotensión ortostática, vómito, alucinaciones, confusión, dolor abdominal y constipación.	UPDRS, complicaciones motoras, otros efectos secundarios, abandono de la terapia, mortalidad.	UPDRS ADL and Motor Wearing-Off, Dyskinesia, Withsrawal.
Número de estudios, diseño y pacientes incluidos	40 ensayos clínicos aleatorizados	29 ensayos clínicos aleatorizados	25 ensayos clínicos incluidos, 10 DA versus placebo, 10 DA versus Levo, 5 DA/Levo versus Levo
Bases de datos consultadas	MEDLINE, Cochrane Library	Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, PubMed, LILACS, Web Science, Lancet, BMJ, JAMA, Movement Disorders, Neurology.	MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Web Science, Cochrane Database

	Kulisevsky 2010	Stowe 2009	Baker 2009
Fuentes de literatura gris	No cuenta con esta búsqueda	International Congress of Parkinsons Disease and Movement Disorders, World Congress on parkinsons Disease and related Disorders	No se describe de manera clara las fuentes de la búsqueda de literatura manual
Fecha de búsqueda	2008	2008	2008
Rango de fecha de búsqueda	1975-2008	No aplica	1990-2007
Restricciones de lenguaje	Inglés	Ninguna	Ninguna
Otros límites empleados	Ensayos doble ciegos, ensayos aleatorizados, en humanos	No aplica	No aplica
Calidad de los estudios incluidos			
Fuentes de financiación	CIBERNED, FIS	No aplica	Boehringer Ingleheim Pharmaceuticals
Conclusiones	Los agonistas dopaminérgicos, incluyendo el ropirinol, en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en monoterapia como tratamiento adyuvante, tienen un perfil de seguridad favorable.	Este meta análisis confirma que las complicaciones motoras son reducidas con los agonistas dopaminérgicos comparados con levodopa, pero también establece que otros importantes efectos adversos se incrementan y que el control de los síntomas es menor con los agonistas. Es necesario ampliar los estudios comparativos a largo plazo evaluando la calidad de vida en los pacientes y así evaluar más confiablemente el balance de los beneficios y riesgos de los agonistas dopaminérgicos.	En pacientes con Enfermedad de Parkinson temprana, el uso de los agonistas dopaminérgicos es una opción efectiva de tratamiento para reducir los síntomas. Los agonistas dopaminérgicos tienen menores complicaciones motoras comparadas con levodopa, pero esto se asocia con una mayor incidencia de abandono del tratamiento por presentar más frecuentemente otros eventos adversos.