

Título

Prevalencia de las complicaciones del tratamiento antiparkinsoniano: revisión sistemática y estimación de proyecciones

Autores

Daniel Fernández Sanchis^{1*}, Alberto Frutos Pérez-Surio², Luis Javier López del Val³

1. Oficina de Farmacia Consuelo M^a Sanchis Gaya

C/ Francisco Martínez Soria, 18. 50018 Zaragoza

2. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)

Secretaría de GuíaSalud - Biblioteca de Guías de Práctica Clínica

Centro de Investigación Biomédica de Aragón (CIBA)

Avda. San Juan Bosco, 13, planta 2. 50009 Zaragoza

3. Jefe Unidad de Trastornos del Movimiento

Servicio de Neurología

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

Avda. San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Dani.fernandez.sanchis.90@gmail.com (D. Fernández Sanchis)

Fuentes de financiación: no hay.

Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses.

Resumen:

Introducción: el desarrollo de la enfermedad de Parkinson (EP) presenta diferentes complicaciones derivadas de la propia enfermedad pero también de su tratamiento. La aparición de efectos adversos con el uso de antiparkinsonianos es común y su manejo es complicado, por lo que se hace necesario determinar el impacto epidemiológico de estos problemas relacionados con los medicamentos antiparkinsonianos.

Objetivo: estimar la prevalencia de los efectos adversos del tratamiento de los síntomas motores de la EP y su posible impacto a largo plazo.

Metodología: se realizó una revisión sistemática en bases de datos biomédicas desde el año 2004; se seleccionaron los estudios más relevantes y se identificaron frecuencias de los efectos adversos más comunes. Se proyectaron los datos obtenidos para estimar su impacto a largo plazo.

Resultados: se identificaron 218 estudios de los cuales 24 fueron seleccionados para la revisión. Se obtuvieron datos para 20 tipos de complicaciones del tratamiento antiparkinsoniano entre las que se encuentran problemas cardíacos, edemas y síntomas neuropsiquiátricos.

Discusión y Conclusión: Las estimaciones realizadas indican que el número de pacientes de EP y consecuentemente, la prevalencia de los efectos adversos de los tratamientos antiparkinsonianos, pueden duplicarse en el año 2050.

Palabras clave: Complicaciones. Efectos adversos. Enfermedad de Parkinson. Epidemiología. Tratamiento antiparkinsoniano. Revisión sistemática.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP) en estadios iniciales se centra en la mejora de los síntomas motores. Pero a medida que avanza la enfermedad surgen nuevos problemas causados por la propia medicación (fluctuaciones motoras y discinesias) y que representan el principal reto para el neurólogo [1-4]. Existe una gran variedad de síntomas secundarios a la enfermedad (estreñimiento, sudoración, cansancio, dolores...) que en muchos casos se confunden con efectos adversos de la medicación. Como indican Lertxundi et al. "uno de los desafíos más importantes es el manejo inadecuado de la farmacoterapia, tanto en lo que al tratamiento específico de la EP se refiere como a la prescripción de medicamentos para el manejo de las comorbilidades" [5] por eso resulta de gran importancia poder determinar con mayor exactitud la prevalencia de las comorbilidades o efectos adversos del tratamiento en la población con EP.

Las fichas técnicas de los medicamentos antiparkinsonianos describen para todos ellos una lista importante de efectos adversos (ver tabla I). Para valorar el impacto real de estas complicaciones en la población, se ha realizado una revisión sistemática de los efectos adversos de los tratamientos antiparkinsonianos, con el objetivo de obtener datos cuantitativos en base a los cuales poder realizar las estimaciones en España y Europa.

El objetivo de este estudio es estimar la prevalencia actual de los efectos adversos del tratamiento de los síntomas motores de la EP y su posible impacto a largo plazo.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática sobre los efectos adversos o complicaciones del tratamiento antiparkinsoniano en pacientes con EP.

1. Estrategia de búsqueda

Se revisaron 5 bases de datos desde 2004 hasta agosto de 2014: MEDLINE a través de PUBMED (3 estrategias de búsqueda) y *Clinical Queries*, EMBASE, COCHRANE LIBRARY, IBECS y LILACS y los *Centre for Review and Dissemination* (CRD) de la Universidad de York. Se realizó la consulta con los términos en lenguaje controlado (tesauros MeSH, Emtree o DeCS, según corresponda) y se realizó la búsqueda con lenguaje libre. Adicionalmente se realizó búsqueda manual y búsqueda inversa.

2. Criterios de inclusión

En un primer cribado se revisaron títulos y resúmenes para su inclusión. Se obtuvieron los artículos completos de aquellos estudios cuyos resúmenes parecían relevantes. Se incluyeron los artículos que cumplían los siguientes criterios:

- a.) En castellano, inglés o francés
- b.) Artículo a texto completo
- c.) En pacientes con EP
- d.) Cualquier rango de edad, duración del tratamiento, estado de la enfermedad o tratamiento antiparkinsoniano
- e.) Que presente datos cuantitativos y/o frecuencias de efectos adversos

3. Criterios de exclusión

De aquellos estudios que se seleccionaron los artículos a texto completo se desecharon aquellos que:

- a.) Presentaran baja calidad o evidencia
- b.) No presentaran los datos cuantitativos desagregados
- c.) Presentan efectos adversos en relación con otros factores diferentes al tratamiento antiparkinsoniano o EP
- d.) Datos muy antiguos (anteriores a 1990)
- e.) Datos ya presentes en otros estudios

4. Evaluación de la calidad de los estudios

Para determinar la calidad de los estudios seleccionados para la revisión se realizaron fichas de Lectura Crítica (FLC 2.0) desarrolladas por Osteba, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Salud del Gobierno Vasco [6]. La calidad de los artículos se definió como Alta, Media o Baja dentro de la aceptabilidad de los datos.

5. Extracción y manejo de los datos

Se recopilaron todos los datos en una hoja de cálculo Excel: título abreviado del artículo, tratamiento y frecuencia de efectos adversos (%), n/N). A continuación se clasificaron los datos de frecuencias de todos los artículos por cada tipo de efecto adverso: solo se seleccionaron aquellos efectos adversos cuyos datos de prevalencia aparecen en más de 2 artículos de los seleccionados. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de datos obtenidos desde estudios identificados. Como estimadores se obtuvieron las medias y sus respectivos intervalos de confianza al 95% con SPSS 15.0. Con una aproximación inferencial se obtuvieron las estimaciones para 2030 y 2050.

6. Elaboración datos epidemiológicos en España

Se obtuvieron datos de prevalencia de la EP a través del informe de la Encuesta de Discapacidad, Autonomía personal y situaciones de Dependencia (EDAD-2008, Instituto Nacional de Estadística-INE) [7], un artículo sobre prevalencia de EP en España [8] y dos artículos sobre proyecciones en los años 2030 y 2050 [9,10]. Se aplicaron las frecuencias de efectos adversos obtenidos previamente en la revisión a estos datos.

Para obtener las cifras oficiales de población, resultantes de la revisión del Padrón Municipal, se realizó la consulta al Instituto Nacional de Estadística - INE (“Cifras de población a 1 de enero de 2014”).

RESULTADOS

1. Revisión sistemática sobre efectos adversos relacionados con el tratamiento antiparkinsoniano

La búsqueda en bases de datos de artículos aportó 190 artículos. A estos se añadieron 28 de búsqueda libre. La figura 1 muestra el diagrama PRISMA describiendo cada paso que se ha seguido en la identificación de los estudios [11].

Después de la revisión por título y resumen, 73 artículos fueron favorables a su estudio a texto completo. De estos, 24 cumplieron los requisitos de inclusión (ver figura 1). Entre estos 24 artículos se encuentran 5 meta-análisis [12-16]; 10 estudios multicéntricos [17-21] de los cuales 5 son ensayos clínicos aleatorizados [27-31]; 3 ensayos clínicos en uno solo centro [32-34] y; 6 estudios observacionales [35-40].

Los resultados de este estudio presentan datos sobre los siguientes efectos adversos en relación con los tratamientos antiparkinsonianos: artralgia, reacción en el lugar de aplicación, caídas, diarrea, edema, dolor de cabeza, estreñimiento, fatiga o cansancio, insomnio,

mareos, discinesias o aumento de discinesias, dolor (general o de espalda), fallo cardíaco, náuseas, hipotensión o hipotensión ortostática, psicosis o alucinaciones, somnolencia o sedación, trastornos del control de impulsos, valvulopatía o regurgitación valvular, y vómitos (ver tabla II).

Efectos adversos como el dolor en las articulaciones o *artralgia* (1%-23,6%), *diarrea* (1%-9,1%), *edema* (1,8%-37%), *dolor de cabeza* (4%-24,5%), *estreñimiento* (1,3%-20%), *fatiga* o cansancio (3,4%-11,3%), *insomnio* (1%-27%), *dolor de espalda* o generalizado (1,9%-28%) y *vómitos* (1%-12%) se presentan en una frecuencia media entorno al 10%, o menor, y aparecen prácticamente con el uso de cualquiera de los tratamientos antiparkinsonianos. De la misma forma, *mareos* (1%-26,8%) y *somnolencia* o *sedación* (1,3%-53,7%) se presentan también en todos los tratamientos pero con una frecuencia ligeramente superior entorno al 15% de los pacientes. En el caso de las *náuseas* la frecuencia es aún mayor (2%-41%).

Por otro lado, los parches de Rotigotina pueden producir distintas *reacciones en el lugar de aplicación*. Estas reacciones, definidas según el *Medical Dictionary for Regulatory Activities HLT* (MedRA) entre las que se encuentra prurito, exantema, irritación, etc., han sido presentadas en 4 estudios (Watts 2007 [24], Elmer 2012 [25], Giladi 2013 [34] y Bermejo 2013 [37]) y las frecuencias varían desde 21% a 44%. En el estudio de Bermejo et al. 2013 aparecen incluidos problemas de adherencia o arrugas en el parche que no fueron incluidos en la valoración.

Se suelen producir *caídas* con el uso de Levodopa, Carbidopa y Entacapona (2%-11%) pero destaca también en el caso de uso de Rotigotina transdérmica (de 12,3% a 32,8%).

Se ha señalado en el artículo de Renoux 2012 [36] que puede existir cierta relación entre la EP y problemas cardíacos (fallo cardíaco, valvulopatías, hipotensión). Se cree que puede ser debido a disfunciones del sistema nervioso autónomo, denervación simpática cardíaca o a regurgitaciones valvulares asociadas al uso de agonistas dopaminérgicos. El efecto adverso *fallo cardíaco* (1,9%-14,2%) se definió como infarto de miocardio (Stocchi 2010 [19]), insuficiencia cardíaca congestiva o no específica (Renoux 2012 [36]) y se presentó únicamente en agonistas dopaminérgicos: Pergolida (10,9%), Ropinirol (9,4%), Pramipexol (13,2%), Cabergolina (14,2%), y con menor frecuencia con el iCOMT: Entacapona (1,9%). En el caso de las *valvulopatías* (10,2%-37,8%) se determinaron mediante datos de área y distancia de abombamiento valvular (Simonis 2007 [15]) y regurgitación valvular (Yamashiro 2008 [40] y Corvol 2009 [14]). Se presentaron con una frecuencia importante (promedio 21,16%) únicamente con el uso de agonistas dopaminérgicos, especialmente en los ergóticos: Pergolida (17,4%-26%) y Cabergolina (13,7%-37,8%). Por otro lado, datos de

hipotensión o hipotensión ortostática (10,92%) se presentaron con todos los fármacos antiparkinsonianos (2%-44,4%).

Entre los efectos adversos relacionados con síntomas neuropsiquiátricos aparecen *psicosis o alucinaciones* (0,6-16,1%) y *trastornos del control de impulsos* (o ICD) (5,8-43,1%). El ICD se describe como un grupo de trastornos de etiología desconocida entre los que se encuentran la cleptomanía, ludopatía, compra por impulso y otros.

En último lugar destacamos las *discinesias*. Se trata de una complicación motora derivada de la combinación de la lesión dopamínérgica propia de la enfermedad y la administración intermitente crónica de Levodopa. Se caracterizan por movimientos involuntarios, coreiformes o coreo-balico-atetoides, o pseudo tics complejos que se suelen producir con cualquier fármaco antiparkinsoniano [41]. En nuestro estudio se recopilaron datos de frecuencia de aparición de discinesias en pacientes que todavía no las habían presentado al inicio de su tratamiento, y de aumento de discinesias en aquellos que ya las presentaban. Coincidiendo con la información de otras guías de práctica clínica, se obtuvieron datos de discinesias con casi todos los tratamientos (con la excepción de Cabergolina, Kulisevsky-Pagonabarraga 2010 [16]) con una frecuencia media de 21,84%.

No se obtuvieron estudios recientes donde aparecieran efectos adversos relacionados con agentes anticolinérgicos. De todos modos cabe señalar el riesgo de elevación de la temperatura corporal y deshidratación con el uso de algunos de estos agentes como el Biperideno, que tiene especial relevancia en caso de ola de calor [42].

2. Epidemiología de los efectos adversos relacionados con el tratamiento antiparkinsoniano

Para el cálculo de datos epidemiológicos y estimaciones en los años 2030 y 2050 en Europa se aceptaron los datos de prevalencia de pacientes con EP del estudio de Bach 2011 [9]. A pesar de que este estudio se apoya en las previsiones del estudio de Dorsey 2007 [10], en este último, los datos a 2005 de España ya sobrepasaban en más de 0,1 millones los datos de prevalencia reales de la enfermedad en 2008 según los datos de EDAD-2008. Se observa un aumento de casi 1 millón de casos nuevos de EP cada 20 años (Entre 2010 y 2030: +945.346 casos; entre 2030 y 2050: +974.475 casos nuevos). En relación con los efectos adversos, los problemas cardíacos podrían superar el medio millón de casos en 2030 y las reacciones en el sitio de aplicación con el uso de parches transdérmicos de Rotigotina podrían superar el millón.

En los datos de España se consideró como fuente más fiable EDAD-2008. Se aceptaron también los datos de prevalencia de la EP calculada en base a consumo de fármacos

antiparkinsonianos en el año 2006 del estudio de Abasolo-Osinaga 2006 [8]. Con estos datos se hizo una estimación de la posible prevalencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento antiparkinsoniano aplicando los datos de población del censo a fecha de 1 de enero de 2014 (ver tabla III). Entre estos resultados cabe destacar que las estimaciones para el año 2014 de problemas cardíacos asociados a este tratamiento pueden aproximarse a más de 20.000 casos en España.

DISCUSIÓN

La revisión de complicaciones o efectos adversos del tratamiento antiparkinsoniano ha presentado una gran dificultad puesto que, en muchos de los casos, estas comorbilidades son inherentes a la propia enfermedad, lo que dificulta su análisis. Por otro lado, en muchos casos el reporte de efectos adversos es una tarea secundaria del estudio, y los datos que se facilitan no son del todo completos, lo que limita la cantidad de estudios que puedan servir para el análisis.

Los efectos adversos señalados en la revisión (tabla 2) aparecen en ficha técnica (tabla 1) como frecuentes o muy frecuentes. En mayor medida se han detectado reacciones en el lugar de aplicación con los parches transdérmicos de Rotigotina en el 33,27% de los casos, una presencia o aumento de las discinesias de alrededor del 20%, problemas cardíacos entre un 10% y un 20% aproximadamente y náuseas en 2 de cada 10 pacientes. Dichos efectos adversos destacan en esta revisión, a diferencia de lo que aparece en ficha técnica estos aparecen junto con otros muy frecuentes ($\geq 1/10$). Como ya se ha señalado previamente, ciertos efectos adversos se producen únicamente con el uso de agonistas dopaminérgicos. Este grupo de fármacos es el que presenta mayor variedad en el tratamiento de la EP, pero también es el que presenta mayores problemas relacionados con la medicación. Se ha señalado que las valvulopatías cardíacas aparecen con el uso de agonistas dopaminérgicos de tipo ergótico (Cabergolina y Pergolida) que actualmente están ya fuera de recomendación terapéutica. A pesar de esto, la frecuencia de fallo cardíaco asociado a Pramipexol o Ropinirol se ha señalado cerca del 10%. En el caso de Pramipexol, se ha señalado una importante relación de su uso con la aparición de edemas distales en Extremidades inferiores (Kleiner-Fisman 2007), y que se ve agravado con la presencia de problemas coronarios.

Existen ciertas limitaciones que afectan a este estudio. En primer lugar, los reportes de efectos adversos del tratamiento antiparkinsoniano presentan gran heterogeneidad entre los estudios y los tratamientos que no permite realizar un análisis con los datos agregados. No se tuvieron en cuenta factores como la duración del tratamiento o de la enfermedad ni la asociación con el sexo del paciente. Los datos de prevalencia de la EP son muy limitados.

Existen ciertas referencias desactualizadas de los años 2006 y 2008, pero se desconoce el impacto real en el año 2014.

CONCLUSIÓN

El uso de cualquier tratamiento frente a la EP está asociado a la presencia de efectos adversos de mayor o menor importancia que afectan de todos modos a la calidad del paciente, ya suficientemente mermada por la propia enfermedad. En este estudio se han identificado los efectos adversos más reportados en estudios de los 10 últimos años.

Se ha observado que estos datos coinciden con los presentes en ficha técnica de los tratamientos antiparkinsonianos, si bien recalcamos que las *reacciones en el lugar de aplicación, las náuseas, problemas cardíacos y las discinesias* predominan.

Al trasladar estos datos a la población actual, vemos que los efectos adversos del tratamiento antiparkinsoniano afectan a miles de personas en España. Los problemas más graves, como pueden ser los edemas, síntomas neuropsiquiátricos y cardíacos, podrían alcanzar a más de 10.000 personas tratadas con antiparkinsonianos. A nivel de Europa, las predicciones indican que en el año 2050 habrá el doble de pacientes que en el año 2010, y es de esperar, si no se desarrollan nuevos fármacos para esta enfermedad, que el número de pacientes que presenten complicaciones derivadas del tratamiento también aumente.

Esta revisión da muestra de la importancia del desarrollo de nuevos fármacos o vías de administración que, aparte de buscar mayor efectividad frente a la EP, consigan evitar otros problemas asociados como los que hemos descrito; pero por otro lado queremos destacar el valor de la atención integral que deben ofrecer el neurólogo y el farmacéutico a la hora de hacer seguimiento a pacientes con EP. Se trata de una enfermedad cuyo tratamiento presenta actualmente y en prácticamente todos los casos, problemas relacionados con la medicación. El equipo interdisciplinar entre el neurólogo en consultas y el farmacéutico desde la oficina de farmacia puede ayudar a descubrir estos efectos adversos y tratar de mejorar el estado del paciente. Con los datos obtenidos incidimos en los efectos adversos más comunes en pacientes con EP en tratamiento con el fin de que estén presentes a la hora de realizar el seguimiento de la farmacoterapia antiparkinsoniana.

En relación a esto, estudios recientes se han centrado en resolver alguno de estos efectos adversos como por ejemplo con el uso de Droxidopa en pacientes con hipotensión ortostática, pero todavía sin resultados claros [43]. En el caso de las nuevas vías como la infusión intraduodenal de Levodopa/Carbidopa, estudios han señalado que presentan

complicaciones muy frecuentes [44]. Se necesitan más estudios sobre prevalencia de estos problemas y desarrollo de nuevos fármacos que los solucionen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Parkinson Madrid, Tratamiento para el Parkinson. URL: <http://www.parkinsonmadrid.org/el-parkinson/el-parkinson-tratamiento/> [20/09/2014].
2. Luquin MR, García-Ruiz PJ, Martí MJ, Rojo A, Vela L, Grandas FJ et al. Levodopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson: mitos y realidades. Rev Neurol 2012;55 (11):669-688
3. Martínez-Lapiscina EH, Pulido-Fontes L, Erro ME. Manejo terapéutico de las fluctuaciones motoras en la enfermedad de Parkinson. Rev Neurol 2012;54 (Supl. 5):S25-S32
- 4 Clavero-Ibarra P, Gil-Alzueta Md. Abordaje práctico de las discinesias en la enfermedad de Parkinson. Rev Neurol 2012;54 (Supl. 5):S33-S40
5. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Irigoyen I, Isla A, Solinís MA, García-Moncó JC. Desafíos en el manejo farmacoterapéutico del paciente ingresado con enfermedad de Parkinson. Rev Neurol 2014;58 (08):353-364
6. López de Argumedo M, Reviriego E, Andrío E, Rico R, Sobradillo N, Hurtado de Saracho I. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la Lectura Crítica y la síntesis de la evidencia científica. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba); 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA Nº 2006/02.
7. Fuente estadística utilizada: Encuesta de Discapacidad, Autonomía personal y situaciones de Dependencia (EDAD-2008), procedente del INE
8. Abasolo-Osinaga E, Abecia-Inchaurregui LC, Fernández-Díaz E, Barcenilla-Laguna A, Bañares-Onraita T. Prevalencia y coste farmacológico de la enfermedad de Parkinson en España. Rev Neurol. 2006;(43):641–5
9. Bach J, Ziegler U, Deuschl G, Dodel R, Doblhammer-Reiter G. Projected numbers of people with movement disorders in the years 2030 and 2050. Mov Disord. 2011;26(12)
10. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030 and 2050. Mov Disord. 2011; 26(12)
11. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. PLoS Medicine. 2009 Jul 21;6(7)
12. Talati R, Baker WL, Patel AA, Reinhart K, Coleman CI. Adding a dopamine agonist to preexisting levodopa therapy vs. levodopa therapy alone in advanced Parkinson's disease: a meta-analysis. International Journal of Clinical Practice. 2009 Apr 1;63(4):613–23
13. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Deane K, van Hilten, Wheatley K, et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson s disease patients with motor complications. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(7):CD007166

-
14. Corvol J-C, Anzouan-Kacou J-B, Fauveau E, Bonnet A-M, Lebrun-Vignes B, Girault C, et al. Heart valve regurgitation, pergolide use, and parkinson disease: an observational study and meta-analysis. *Arch Neurol.* 2007 Dec;64(12):1721–6
 15. Simonis G, Fuhrmann JT, Strasser RH. Meta-analysis of heart valve abnormalities in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists. *Movement Disorders.* 2007 Oct 15;22(13):1936–42
 16. 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. *Drug Saf.* 2010 Feb 1;33(2):147–61
 17. Valdeoriola F, Cobaleda S, Lahuerta J. A multicentre retrospective study of the clinical use of ropinirole in the treatment of Parkinson's disease: the ROPI-PARK study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009 Nov;111(9):742–7
 18. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol.* 2010 May;67(5):589–95.
 19. Stocchi F, Rascol O, Kieburz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol.* 2010 Jul;68(1):18–27
 20. Möller JC, Oertel WH, Köster J, Pezzoli G, Provinciali L. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Mov Disord.* 2005 May;20(5):602–10
 21. Garcia-Ruiz PJ, Castrillo JCM, Alonso-Canovas A, Barcenas AH, Vela L, Alonso PS, et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Aug 1;85(8):840–4.
 22. Hauser RA, Hsu A, Kell S, Espay AJ, Sethi K, Stacy M, et al. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. *Lancet Neurol.* 2013 Apr;12(4):346–56.
 23. Watts RL, Lyons KE, Pahwa R, Sethi K, Stern M, Hauser RA, et al. Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 May 15;25(7):858–66
 24. Watts RL, Jankovic J, Waters C, Rajput A, Boroojerdi B, Rao J. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology.* 2007 Jan 23;68(4):272–6.
 25. Elmer LW, Surmann E, Boroojerdi B, Jankovic J. Long-term safety and tolerability of rotigotine transdermal system in patients with early-stage idiopathic Parkinson's disease: a prospective, open-label extension study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Jun;18(5):488–93.
 26. Zhang Z, Wang J, Zhang X, Chen S, Wang Z, Zhang B, et al. The efficacy and safety of ropinirole prolonged release tablets as adjunctive therapy in Chinese subjects with advanced Parkinson's disease: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 Nov;19(11):1022–6.

-
32. Poletti M, Logi C, Lucetti C, Del Dotto P, Baldacci F, Vergallo A, et al. A single-center, cross-sectional prevalence study of impulse control disorders in Parkinson disease: association with dopaminergic drugs. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Oct;33(5):691–4.
33. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE, et al. Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-dopa. *Mov Disord*. 2006 Nov;21(11):1844–50.
34. Giladi N, Boroojerdi B, Surmann E. The safety and tolerability of rotigotine transdermal system over a 6-year period in patients with early-stage Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2013 Sep;120(9):1321–9.
35. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2006 Jul;63(7):969–73.
36. Renoux C, Dell'Aniello S, Brophy JM, Suissa S. Dopamine agonist use and the risk of heart failure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Jan;21(1):34–41.
37. Bermejo PE, Zea MA, Alba-Alcántara L, Ruiz-Huete C. Efectos locales del tratamiento transdérmico con rotigotina. *Rev Neurol*. 2013;56(7):359–62.
38. Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Salmerón-Mercado M, Calleja-Castillo J, Corona T, Yescas P, et al. Incidence and determinants of levodopa-induced dyskinesia in a retrospective cohort of Mexican patients with Parkinson's disease. *Rev Invest Clin*. 2012 Jun;64(3):220–6.
39. Kleiner-Fisman G, Fisman DN. Risk factors for the development of pedal edema in patients using pramipexole. *Arch Neurol*. 2007 Jun;64(6):820–4.
40. Yamashiro K, Komine-Kobayashi M, Hatano T, Urabe T, Mochizuki H, Hattori N, et al. The frequency of cardiac valvular regurgitation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 May 15;23(7):935–41
41. Castiñeira Pérez C, Costa Ribas C. Guía clínica de Complicaciones motoras de la enfermedad de Parkinson. Fisterra. 2007 May 25; Guías Clínicas. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/complicaciones-enfermedad-parkinson/>
42. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS, Nota informativa: información sobre el buen uso de los medicamentos en caso de ola de calor, AÑO 2014; Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 4 de junio de 2014
43. Hauser RA, Hewitt LA, Isaacson S. Droxidopa in patients with neurogenic orthostatic hypotension associated with Parkinson's disease (NOH306A). *J Parkinsons Disease*. 2014;4(1):57–65
44. Santos-Garcia D, de Deus T, Lopez-Pazos E, Macias-Arribi M, Llaneza-Gonzalez MA, Echarri-Piudo A, et al. Management of complications related to intraduodenal infusion of levodopa/carbidopa in patients with Parkinson's disease. *Rev Neurol*. 2014 Jun 1;58(11):505–15