

# Registro Clínico de Pacientes con Enfermedad de Parkinson tratados con Terapia con Dispositivo en ESPaña

(EPA – TcD – ESP)

## **PROMOTOR**

Fundación [Degen](#).

## **INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

Dr. Diego Santos García, MD, PhD

Facultativo Especialista de Área

Servicio de Neurología, CHUAC, A Coruña, España; 646-173341.

[diegosangar@yahoo.es](mailto:diegosangar@yahoo.es); [Diego.Santos.Garcia@sergas.es](mailto:Diego.Santos.Garcia@sergas.es)

## Título del estudio

Registro Clínico de Pacientes con Enfermedad de Parkinson tratados con Terapia con Dispositivo en ESPaña (EPA – TcD – ESP).

## Promotor del estudio

Fundación [Degen](#).

## Investigador principal y coordinador del estudio

Diego Santos García.

Servicio de Neurología, CHUAC, calle As Xubias 84, 15006, A Coruña, España.

## Justificación del estudio

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente por detrás de la enfermedad de Alzheimer. Cursa con déficit de dopamina en el núcleo estriado y otras áreas cerebrales pero también de otros neurotransmisores como noradrenalina, acetilcolina o serotonina, que explicaría la aparición de síntomas motores y no motores característicos de la enfermedad (1). El diagnóstico se realiza aplicando criterios bien definidos (2,3) que se basan fundamentalmente en que exista parkinsonismo, la ausencia de datos atípicos que sugieran pensar en un diagnóstico alternativo (farmacológico, Parkinsonismo Plus, etc.), y datos a favor sugestivos de la propia EP. Entre estos últimos un aspecto determinante es la buena respuesta a la medicación dopaminérgica, especialmente la levodopa (4). Su administración compensa el déficit de estímulo dopaminérgico a nivel de los receptores postsinápticos, lo cual ocasiona una mejoría de síntomas como el temblor, la rigidez o bradicinesia, entre otros. De hecho, la ausencia de repuesta iría en contra del diagnóstico de EP.

Sin embargo y a pesar de la adecuada respuesta a la medicación dopaminérgica, es frecuente el desarrollo de fluctuaciones de su estado clínico a lo largo del día por parte del paciente con EP tratado con levodopa, con cambios que se relacionan con el efecto limitado a unas horas de las tomas de medicación. Es lo que clásicamente se han denominado “fluctuaciones motoras”, con sus diferentes tipos, desde las de aparición más tempranamente como deterioro de fin de dosis, acinesia matutina o acinesia nocturna, a aquellas que se corresponden con una respuesta más errática y suelen aparecer un poco más tardíamente como el retraso en el efecto de la toma, la ausencia de respuesta, una respuesta parcial, o los episodios OFF de aparición súbita (5). La aparición de estas complicaciones marca un punto de inflexión en

la evolución de la enfermedad del paciente porque condiciona la actitud terapéutica y el neurólogo lo debe tener muy presente (6). Disponemos en esta situación de la posibilidad de ajustar la medicación convencional (levodopa, agonistas dopaminérgicos orales o en parche transdérmico, IMAO-B como rasagilina o safinamida, COMT como entacapona o opicapona), o el uso de terapias a demanda (o de rescate) como levodopa inhalada, apomorfina sublingual o subcutánea en pen (7,8). Sin embargo, pueden estar indicadas otras terapias alternativas que son más complejas y costosas que pueden ser utilizadas si las previas fracasan en el intento de mejorar el estado clínico del paciente, como son la cirugía de estimulación cerebral profunda (ECP), el tratamiento en perfusión por vía subcutánea mediante bomba de apomorfina o foslevodopa/foscarbidopa o bien la administración de levodopa/carbidopa o levodopa/carbidopa/entacapona por vía enteral a través de una gastrostomía (9-14). Aunque algunas de estas últimas terapias son más novedosas, otras llevan utilizándose desde hace años, como es el caso de la ECP, la administración enteral en perfusión de levodopa/carbidopa o bien la de apomorfina por vía subcutánea. Son las que se han denominado erróneamente como “terapias avanzadas” o más recientemente “terapias asistidas por dispositivo” o “terapias de segunda línea” (15-17). Todas ellas han demostrado reducir el tiempo OFF y aumentar el tiempo ON, además de mejorar la calidad de vida de los pacientes y su autonomía. Sin embargo, hay pocos datos comparativos entre las diferentes terapias con dispositivo (TcD) (18,19). En particular, la carencia de datos es a nivel global, pero también dentro de nuestro país. Esto junto con el hecho de que empezamos ahora a utilizar la perfusión de foslevodopa/foscarbidopa en España, aprobada recientemente, abre un escenario que nos brinda una gran oportunidad para conocer en detalle cuales son las terapias que se utilizan en España en condiciones de práctica clínica diaria (20) y cuál es la respuesta clínica y tolerabilidad a las mismas.

## **Bibliografía**

1. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet* 2021;397:2284-303.
2. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-4.
3. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1591-601.
4. Santos-García D, de Deus Fonticoba T, Cores Bartolomé C, et al.; COPPADIS Study Group. Response to levodopa in Parkinson's disease over time. A 4-year follow-up study. *Parkinsonism Relat Disord* 2023;116:105852.

5. Hauser RA, McDermott MP, Messing S. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006;63:1756-60.
6. Foltynie T, Bruno V, Fox S, Kühn AA, Lindop F, Lees AJ. Medical, surgical, and physical treatments for Parkinson's disease. *Lancet* 2024;403(10423):305-24.
7. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al.; Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018;33:1248-66.
8. Glenardi G, Handayani T, Barus J, Mangkuliguna G. Inhaled Levodopa (CVT-301) for the Treatment of Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Neurol Clin Pract* 2022;12:139-48.
9. Deuschl G, Antonini A, Costa J, et al. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European Section Guideline on the Treatment of Parkinson's Disease: I. Invasive Therapies. *Mov Disord* 2022;37:1360-74.
10. Williams A, Gill S, Varma T, et al.; PD SURG Collaborative Group. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010 ;9:581-91.
11. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2018;17:749-59.
12. Soileau MJ, Aldred J, Budur K, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2022;21:1099-109.
13. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al.; LCIG Horizon Study Group. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014;13:141-9.
14. Nyholm D, Jost WH. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: real-world experience and practical guidance. *Ther Adv Neurol Disord* 2022;15:17562864221108018.
15. Dijk JM, Espay AJ, Katzenschlager R, de Bie RMA. The Choice Between Advanced Therapies for Parkinson's Disease Patients: Why, What, and When? *J Parkinsons Dis* 2020;10(s1):S65-73.

16. Ávila A, Pastor P, Planellas L, Gil-Villar MP, Hernández-Vara J, Fernández-Dorado A. Estudio DISCREPA: tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada y utilización de terapias de segunda línea en Cataluña [DISCREPA study: treatment of advanced Parkinson's disease and use of second-line treatments in Catalonia]. *Rev Neurol* 2021;72:1-8.
17. Moes HR, Henriksen T, Sławek J, Phokaewvarangkul O, Buskens E, van Laar T. Tools and criteria to select patients with advanced Parkinson's disease for device-aided therapies: a narrative review. *J Neural Transm (Vienna)* 2023;130:1359-77.
18. Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:510-6.
19. Dafsari HS, Martinez-Martin P, Rizos A, et al.; EUROPAR and the International Parkinson and Movement Disorders Society Non-Motor Parkinson's Disease Study Group. EuroInf 2: Subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019;34:353-365.
20. Chodankar D. Introduction to real-world evidence studies. *Perspect Clin Res* 2021;12:171-4.

## Diseño del estudio

Estudio descriptivo, observacional, ambispectivo, multicéntrico, abierto que se plantea como un registro clínico con inclusión progresiva de pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con Terapia con Dispositivo (TcD) en condiciones de práctica clínica diaria.

## Objetivos

**Principal:** Conocer el tipo de Terapia con Dispositivo (TcD) que reciben los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) en nuestro país tratados por neurólogos expertos en condiciones de práctica clínica diaria.

### Específicos:

- 1) Analizar las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes tratados con TcD comparando entre los diferentes tratamientos (estimulación cerebral profunda [ECP] vs tratamiento subcutáneo vs enteral).
- 2) Analizar la efectividad de las TcD comparando entre los diferentes tratamientos (ECP vs tratamiento subcutáneo vs enteral).

- 3) Analizar la seguridad y tolerabilidad de las TcD comparando entre los diferentes tratamientos.
- 4) Específicamente, analizar los cambios que experimentan los pacientes tratados con TcD en la percepción de su calidad de vida y autonomía para la realización de las actividades diarias y comparar entre los diferentes tratamientos.
- 5) Específicamente, comparar la tasa de mantenimiento de la terapia entre los diferentes grupos de TcD.
- 6) Específicamente, comparar la tasa de abandono de cada una de las terapias y conocer los motivos fundamentales.
- 7) Conocer los motivos de los cambios de una terapia a otra o bien el de añadir una segunda TcD a una previa que se está recibiendo.
- 8) Analizar las complicaciones en relación con las diferentes TcD y comparar entre ellas.
- 9) Otros que se podrán ir planteando en función de los datos recogidos.

## **Enfermedad o trastorno en estudio**

Enfermedad de Parkinson (EP).

## **Población del estudio**

Pacientes con EP tratados con una Terapia con Dispositivo (TcD) (estimulación cerebral profunda [ECP]; apomorfina en perfusión por vía subcutánea; foslevodopa/foscarbidopa en perfusión por vía subcutánea; levodopa/carbidopa por vía enteral a través de una gastrostomía; o levodopa/carbidopa/entacapona por vía enteral a través de una gastrostomía) en España a partir del año 2024.

## **Metodología y evaluaciones del estudio**

Se estima realizar el estudio en centros hospitalarios de España con experiencia en el manejo de la enfermedad de Parkinson (EP) y en particular con el uso de Terapias con Dispositivo (TcD). El número de centros podría ser entre 30 y 50 hospitales, todos ellos con experiencia. Hasta el momento han confirmado su participación los siguientes centros:

1. CHUAC (Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña), A Coruña.
2. Hospital General Universitario de Elche, Alicante.
3. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.
4. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.
5. Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

6. Hospital Universitario de Burgos.
7. Hospital Universitario de Toledo.
8. Hospital Universitario de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.
9. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra (CHOP), Pontevedra.
10. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.
11. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.
12. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense.
13. Consorci Sanitari Integral, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona.
14. Hospital 12 de Octubre, Madrid.
15. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.
16. Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid.
17. Hospital Universitario la Fe, Valencia.
18. Hospital Puerta de Hierro, Madrid.
19. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.
20. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.
21. Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid.
22. Hospital Universitario de Jerez.
23. Hospital Sant Pau de Barcelona, Barcelona.
24. Hospital Infanta Sofía, Madrid.
25. Hospital de Cruces, Bilbao.
26. Hospital Universitario La Princesa, Madrid.
27. Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

### **Criterios para la participación por parte del paciente**

- Diagnóstico de enfermedad de Parkinson según los criterios establecidos de la MDS (Movement Disorder Society).
- Inicio de tratamiento con Terapia con Dispositivo (TcD) a partir del 1 de Enero de 2024.
- Deseo de participar de forma totalmente voluntaria.
- Firma de un consentimiento informado.

### **Visitas del estudio**

El estudio se plantea como un registro clínico. Se incluyen 3 tipos de visita.

- 1) Visita V1: Pre-tratamiento. Son datos de cuando la TcD es indicada por el especialista.

- 2) Visita V2: Inicio de tratamiento. Son datos de cuando se inicia la TcD.
- 3) Visita V3. Se refiere a las visitas de seguimiento. Se recogerá la información en cada visita de seguimiento de acuerdo a la práctica clínica diaria en los siguientes momentos evolutivos:
  - \*6 meses +/-3 meses (V3.6M).
  - \*12 meses +/- 3 meses (V3.12M).
  - \*24 meses +/-3 meses (V3.24M).
  - \*36 meses +/- 3 meses (V3.36M).
  - \*48 meses +/-3 meses (V3.48M).
  - \*60 meses +/- 3 meses (V3.60M).

En función de la evolución del proyecto, se podrían prolongar las visitas de seguimiento anual, tipo registro, hasta 10 años.

#### **Periodo de reclutamiento – inclusión de pacientes en el registro**

Desde la aprobación y dictamen favorable de Comité Ético y disponibilidad de la plataforma para subir los datos hasta el 31 de Diciembre de 2028 (5 años). El periodo podría ser extensible durante 5 años más, hasta el 31 de Diciembre 2033.

#### **Variabes a recoger de la historia clínica**

De cada paciente se recogerá de la historia clínica los datos que se muestran en el ANEXO I, debiendo el neurólogo cumplimentar los mismos. Si no hay disponibilidad de alguno de los datos, éstos quedarán sin cubrir.

Se incluirán pacientes de forma prospectiva, pero en caso de pacientes tratados a principios del año 2024 antes de la aprobación del presente estudio, los datos podrían ser recogidos de forma retrospectiva. Igualmente, en pacientes tratados con inicio en 2024 e indicación previa, por ejemplo operados de ECP con indicación previa a 2024, los datos disponibles podrían recogerse retrospectivamente. Esto es la explicación de por qué se hace mención a estudio ambispectivo. En el caso de que un paciente reciba un tratamiento y pase a recibir otra TcD, sería necesario cubrir los datos de la visita V1 y V2 para la nueva terapia en el mismo paciente. Por otra parte, en los centros que se realice ECP de pacientes derivados de otros centros, deberán clarificar con los centros derivadores quien plantea al paciente participar y recoger los datos para evitar duplicidades. No se incluirán pacientes que inicien tratamiento con foslevodopa/foscarbidopa en 2024 que ya lo recibieran previamente en el contexto de participación en un ensayo clínico.

#### **CRF – Información a recoger**

En el documento ANEXO I “Hoja de Recogida de Datos – Práctica Clínica Diaria – Terapias con dispositivo (cirugía y bombas)” se detallan todos los datos a recoger en los 3 tipos de visitas, V1, V2 y V3. Se utilizará para la recogida de datos plataforma que cumpla con la normativa ético – legal tipo [REDCap](#), en colaboración con el Grupo de estudio de Trastornos del Movimiento de la Sociedad Española de Neurología.

### **Análisis estadístico**

Los datos serán transferidos a un paquete estadístico. Las variables continuas se expresarán como media +/- DE o mediana y cuartiles según la distribución de la variable. Se utilizarán los tests estadísticos pertinentes para evaluar los diferentes objetivos. Se trata de un registro clínico con inclusión prospectiva de pacientes y no aplica el cálculo de tamaño muestral.

### **Consideraciones éticas**

El desarrollo del proyecto se realizará respetando las Normas de Buena Práctica Clínica, los principios éticos fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo, así como los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación.

La obtención, tratamiento, conservación, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016) y la normativa española sobre protección de datos de carácter personal vigente. Los datos necesarios para llevar a cabo este estudio serán recogidos y conservados hasta acabar el estudio de modo seudonimizados (codificados); la seudonimización es el tratamiento de datos personales de manera tal que no pueden atribuirse a un/a interesado/a sin que se use información adicional. En este estudio solamente el equipo investigador y promotor conocerá el código que permita saber su identidad. La normativa que regula el tratamiento de datos de personas le otorga al participante el derecho a acceder a sus datos, oponerse, corregirlos, cancelarlos, limitar su tratamiento, restringir o solicitar la supresión de los mismos. También podrá solicitar una copia de éstos o que ésta sea remitida a un tercero (derecho de portabilidad). Así mismo, tendrá derecho a interponer una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos, cuando considere que alguno de sus derechos no haya sido respetado. Únicamente el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen el deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos en el estudio. Se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información se transmita a otros países, se realizará

con un nivel de protección de datos equivalente, como mínimo, al establecido por la normativa española y europea.

### **Calendario del estudio**

- 1. Trámites previos de puesta en marcha.** Febrero a Abril de 2024.
- 2. Fase de recogida de datos:** A partir de su aprobación.
- 3. Fase de análisis de datos:** A partir de 2025.
- 4. Producción científica:** A partir de 2025.

### **Fuentes de financiación**

No hay memoria económica. No hay financiación ninguna. Se trata de un estudio a coste cero. Los investigadores no recibirán remuneración económica por participar. Su participación es meramente por interés científico.