



Consenso sobre la definición de Enfermedad de
Parkinson Avanzada



Estudio **CEPA**



PROTOCOLO DEL ESTUDIO



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NEUROLOGÍA

Consenso sobre la definición de Enfermedad de Parkinson Avanzada

© Saned 2013

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

saned.
GRUPO

Capitán Haya, 60. 28020 Madrid. Tel.: 91 749 95 02 Fax: 91 749 95 07

Anton Fortuny, 14 - 16 Edificio B 2º 2º. 08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona). Tel.: 93 320 93 30 Fax: 93 473 75 41

PROTOCOLO DEL ESTUDIO

SEN-NUL-2013-01

TÍTULO

Consenso sobre la definición de enfermedad de Parkinson avanzada. Estudio CEPA

PROMOTOR

Sociedad Española de Neurología (SEN)
Vía Laietana, 23 entlo A-D. 08003 Barcelona

COORDINADOR DEL ESTUDIO

Rosario Luquín Piudo
Coordinadora del Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la Sociedad Española de Neurología (SEN).
Servicio de Neurología. Clínica Universitaria de Navarra

COMITÉ CIENTÍFICO DEL ESTUDIO:

Jaime Kulisevsky Bojarski
Director de la Unidad de Trastornos del Movimiento. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona

Pablo Martínez Martín
Director científico de la Unidad de Investigación de Proyecto Alzheimer. Fundación Centro de Investigación Enfermedades Neurológicas (CIEN). Madrid

Pablo Mir Rivera
Coordinador de la Unidad del Trastorno del Movimiento. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Eduardo Tolosa Sarró
Servicio de Neurología. Hospital Clínic. Barcelona

SECRETARÍA TÉCNICA Y ESTADÍSTICA

Grupo Saned
C/ Capitán Haya, 60, 1ª plta.
28020 Madrid

Consenso sobre la definición de Enfermedad de Parkinson Avanzada

1. RESUMEN

1. **PROMOTOR DEL ESTUDIO**
Sociedad Española de Neurología (SEN).
2. **TÍTULO DEL ESTUDIO**
Consenso sobre la definición de enfermedad de Parkinson avanzada. Estudio CEPA.
3. **CÓDIGO DEL PROTOCOLO**
SEN-NUL-2013-01.
4. **INVESTIGADORES PRINCIPALES**
Neurólogos de todos los centros participantes.
5. **CENTROS EN LOS QUE SE PREVÉ REALIZAR EL ESTUDIO**
Hospitales de todo el territorio nacional donde se trata la enfermedad de Parkinson.
6. **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE HA APROBADO EL ESTUDIO**
CEIC del Hospital Clínic de Barcelona.
7. **MONITOR RESPONSABLE**
No procede, no se va a realizar monitorización.
8. **FÁRMACO EXPERIMENTAL Y CONTROL**
No procede.
9. **FASE DEL ESTUDIO**
No procede.
10. **OBJETIVO PRINCIPAL DEL ESTUDIO**
Alcanzar un consenso sobre la definición de enfermedad de Parkinson avanzada.
11. **DISEÑO**
Estudio ecológico, descriptivo, prospectivo y multicéntrico, no aleatorizado, siguiendo la metodología Delphi.
12. **ENFERMEDAD EN ESTUDIO**
Enfermedad de Parkinson avanzada.
13. **VARIABLE PRINCIPAL DE VALORACIÓN**
Las distintas variables recogidas en un formulario diseñado “ad hoc” para el estudio.
14. **POBLACIÓN EN ESTUDIO. NÚMERO TOTAL DE SUJETOS**
Neurólogos que tratan más de 10 pacientes al año con enfermedad de Parkinson y que ejercen su actividad en el territorio nacional.
15. **DURACIÓN DEL ESTUDIO**
El estudio comprenderá dos oleadas de trabajo de campo, la duración de cada una de ellas será de 1 mes.
16. **BIBLIOGRAFÍA**

2. INFORMACIÓN GENERAL

A. Identificación del estudio

Código de protocolo: SEN-NUL-2013-01.

Título: Consenso sobre la definición de enfermedad de Parkinson avanzada. Estudio CEPA.

B. Tipo de estudio

Estudio ecológico, descriptivo, prospectivo, multicéntrico y no aleatorizado; siguiendo metodología Delphi.

C. Descripción de los productos en estudio

No procede.

D. Datos del promotor

Sociedad Española de Neurología (SEN).

E. Director técnico responsable de la elaboración/control de las muestras

No procede.

F. Monitores del estudio

No procede.

G. Investigadores y centros en los que se realizará el estudio

Neurólogos que atienden pacientes con enfermedad de Parkinson de todo el territorio nacional.

H. Duración prevista del estudio

Dos oleadas de 1 mes de duración.

3. INTRODUCCIÓN, JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

3.1. Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es una patología progresiva para la que, a día de hoy, no existe tratamiento curativo o neuroprotector. No disponemos de estudios reglados que hayan analizado la progresión de la EP en la era pre-levodopa. Hoehn y Yahr establecieron en 7 años la progresión media de la EP hasta la invalidez^{1, 2}. La introducción de fármacos como la levodopa ha cambiado de forma radical el pronóstico y la evolución de la EP, de tal manera que en la actualidad ningún paciente con EP llega a una invalidez absoluta a los 7 años del diagnóstico³. Se sabe que la progresión de la EP es más rápida durante los primeros años tras el diagnóstico; sin embargo, conforme avanza la enfermedad, aparecen síntomas motores y no motores, algunos de ellos relacionados con el tratamiento crónico con levodopa, que suponen un empeoramiento funcional importante⁴⁻⁶.

La gran mayoría de los pacientes con EP muestra una respuesta espectacular a la terapia sustitutiva dopaminérgica, al menos durante 3-5 años, etapa que se ha denominado como “luna de miel”. Desafortunadamente, un número nada despreciable de estos pacientes (se ha estimado que puede alcanzar hasta a un 50-70% de los pacientes) desarrolla, al cabo de 5-7 años de tratamiento, complicaciones motoras en forma de fluctuaciones motoras y discinesias que, en muchos casos, llegan a ser tremendamente invalidantes y de difícil control con las terapias convencionales⁷. Se ha demostrado que en el origen de estas complicaciones motoras intervienen factores relacionados con la estimulación no fisiológica y pulsátil de los receptores dopaminérgicos y otros asociados con la progresión de la enfermedad⁸. Por ello, no es infrecuente que en esta fase de la EP, además de las fluctuaciones motoras, existan otras manifestaciones motoras y no motoras que habitualmente no responden a las terapias sustitutivas dopaminérgicas⁹. Entre las manifestaciones motoras destacan los trastornos de la marcha, caracterizados por los bloqueos y la festinación; las alteraciones de la postura y del equilibrio, la disfagia y la disartria. Aunque algunos de los síntomas no motores de la EP están ya presentes en las fases iniciales de la enfermedad, éstos se agravan de forma significativa conforme avanza la enfermedad. Entre ellos destacan las alteraciones del sueño, con sueño fragmentado; la somnolencia diurna y las alteraciones del sueño REM; las alteraciones autonómicas (hipotensión ortostática, sudoración excesiva, estreñimiento) y las alteraciones cognitivas y neuropsiquiátricas, así como el dolor o la fatiga^{10,11}. El sustrato patológico de estas manifestaciones no motoras no ha sido bien establecido, aunque estudios recientes indican que estaría relacionado con la degeneración y el depósito de alfa-sinucleína en estructuras extranigrales. A diferencia de los síntomas motores, la gran mayoría de los síntomas no motores tienen una respuesta leve o nula a las terapias dopaminérgicas y tampoco existen fármacos que proporcionen un alivio sintomático.

Existe unanimidad entre los especialistas en trastornos del movimiento a la hora de definir una EP inicial o de novo. Sin embargo, el término EP avanzada se utiliza de forma indistinta para pacientes con EP de larga evolución (independientemente de las manifestaciones clínicas), pacientes que presentan fluctuaciones motoras y discinesias graves o moderadas,

alteraciones de la marcha y del equilibrio o pacientes con alteraciones cognitivas o neurosiquiátricas^{11,12}. En todos los casos, el denominador común es la presencia de manifestaciones motoras y/o no motoras, que conllevan una merma importante en la independencia y la autonomía de los pacientes. En este estadio, se produce la pérdida de control de los síntomas con la terapia convencional y se requiere la inclusión de otras terapias, como la estimulación cerebral profunda, la infusión subcutánea de apomorfina o la infusión duodenal de levodopa¹³. Es importante tener en cuenta que, en muchos casos, la EP está en un estadio tan avanzado que no es susceptible de ninguna de las terapias mencionadas. Por ello, resulta interesante conocer las características clínicas que debe presentar un paciente para que el estadio en el que se encuentra sea “EP avanzada”, subsidiario o no de tratamiento con las nuevas terapias.

Con el fin de poder lograr un consenso entre un grupo de expertos en Trastornos del Movimiento de la Sociedad Española de Neurología sobre las características clínicas de la EP avanzada, se ha diseñado este estudio seleccionando para ello uno de los métodos formales de consenso, los cuales ofrecen una alternativa explícita y transparente para el proceso de toma de decisiones. Entre los más usados están la técnica de grupo nominal y la Delphi, pura o modificada.

Debido a su alto éxito, la metodología escogida en este caso concreto ha sido la Delphi, pues con ella se maximizan las ventajas que presentan los métodos basados en grupos de expertos y se minimizan sus inconvenientes. Para ello se aprovecha la sinergia del debate en el grupo y se eliminan las interacciones sociales indeseables que existen dentro de todo grupo; al existir el anonimato, la iteración y la realimentación están controladas; así como la respuesta del grupo en forma estadística.

Algunos casos de éxito de estudios que han empleado esta metodología son:

- Cook y cols. (2005) estudiaron los síntomas asociados a la inestabilidad en la columna cervical, logrando un consenso de juicio clínico en el que no existían evidencias empíricas.
- Bonner y Stewart (2001) emplearon este método para determinar las competencias profesionales de las enfermeras y poder contar con expertos situados en localizaciones geográficas lejanas.

3.2. Justificación

Por todo lo expuesto anteriormente, con el fin de mejorar el manejo de los pacientes con EP avanzada, se hace necesario establecer una definición consensuada de esta patología, destacando que la metodología Delphi constituye la mejor opción para lograr la misma, puesto que impide que un miembro del grupo sea influenciado por la reputación de otro de los miembros o por el peso que supone oponerse a la mayoría. Así la única influencia posible es la de la congruencia de los argumentos; permitiendo que un miembro pueda cambiar sus opiniones sin que eso suponga una pérdida de imagen. A su vez el experto puede defender sus argumentos con la tranquilidad que da saber que, en caso de que sean erróneos, su equivocación no va a ser conocida por los otros expertos; además, la respuesta escrita de los expertos obliga a reflexionar y a pensar en toda la complejidad del problema.

Consenso sobre la definición de Enfermedad de Parkinson Avanzada

3.3. Objetivos del estudio

OBJETIVO PRINCIPAL

- Alcanzar un consenso sobre la definición de la enfermedad de Parkinson avanzada.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificar y cuantificar las variables clínicas que caracterizan al paciente con enfermedad de Parkinson avanzada.
- Identificar y cuantificar aquellas variables clínicas que caracterizan al paciente con enfermedad de Parkinson avanzada y que son susceptibles de responder a las siguientes terapias: estimulación cerebral profunda, infusión subcutánea continua de apomorfina e infusión intestinal continua de levodopa/carbidopa.

4. TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO DEL MISMO

Se trata de un estudio ecológico, descriptivo, prospectivo y multicéntrico, se desarrollará en dos oleadas siguiendo una metodología Delphi.

De forma no aleatorizada se seleccionarán 150 neurólogos de distintos hospitales del territorio nacional con amplia experiencia en el manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson.

Se desarrollará un microsite en el que se alojará el estudio. Éste se compondrá de dos oleadas, cada una de ellas se realizará durante un periodo predefinido de 30 días.

En la primera oleada los investigadores, reclutados a través de un emailing enviado por el promotor, responderán al cuestionario desarrollado ad-hoc para el mismo. A partir de los resultados de la primera oleada se realizará un informe estadístico que se entregará a los participantes en la segunda oleada.

Para la segunda oleada se seleccionará una muestra de 25 investigadores entre los participantes en la primera oleada, que sean especialistas en enfermedad de Parkinson avanzada de la Unidad de Trastorno del Movimiento. A estos 25 investigadores se les entregará el análisis estadístico de los resultados de la primera oleada y se les pedirá que cumplimenten nuevamente el CRD del estudio, en caso que sus respuestas difieran de los resultados de la primera oleada se les ofrecerá la posibilidad de justificarlas.

5. SELECCIÓN DE LOS SUJETOS

Criterios de inclusión

1ª oleada:

- Especialistas en Neurología pertenecientes al Grupo de Trabajo de Trastornos del Movimiento de la SEN.

2ª oleada:

- Especialistas en enfermedad de Parkinson avanzada de la Unidad de Trastorno del Movimiento.

Criterios de exclusión:

- Neurólogos que en su actividad asistencial vean menos de 10 pacientes con Parkinson al año.
- Neurólogos que no ejerzan su actividad asistencial en el territorio nacional.

6. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

No procede.

7. DESARROLLO DEL ESTUDIO. PROCEDIMIENTOS E INSTRUCCIONES

7.1. Procedimientos de reclutamiento

Se enviará un emailing a los neurólogos pertenecientes al Grupo de Trabajo de Trastornos del Movimiento de la SEN invitándoles a participar en la primera oleada del estudio. Para la segunda oleada se seleccionará a 25 neurólogos de la primera oleada que trabajen en Unidades de Trastorno del Movimiento. Mediante un e-mail se les enviarán los resultados de la primera oleada del estudio y se les pedirá que los lean; posteriormente pasarán a rellenar de nuevo el cuestionario on-line.

7.2. Métodos e instrumentos de valoración especiales

A partir de la revisión bibliográfica “Enfermedad de Parkinson avanzada. Características Clínicas y Tratamiento” el comité científico del proyecto ha desarrollado un cuestionario *ad-hoc* para el estudio.

Consenso sobre la definición de Enfermedad de Parkinson Avanzada

8. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

No procede.

9. ASPECTOS ÉTICOS

9.1. Comité Ético de Investigación Clínica

Comité Ético de Investigación Clínica del hospital Clínic de Barcelona.

9.2. Consentimiento informado

No se incluyen datos de pacientes.

9.3. Confidencialidad de los pacientes

No procede.

9.4. Buena práctica

Este estudio debe realizarse de acuerdo con el protocolo para asegurar una buena práctica.

10. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

10.1. Papel del coordinador

El coordinador del estudio es una persona clave en la realización del mismo. Sus responsabilidades son las siguientes:

- Colaborar en el desarrollo del protocolo y prepararlo para su presentación al CEIC.
- Valorar y supervisar el progreso del estudio; es decir, el reclutamiento y el cuestionario de recogida de datos.
- Revisar los datos obtenidos en los distintos análisis estadísticos, facilitados por la secretaría técnica, y realizar, con la colaboración del comité científico del estudio, el informe de resultados de la primera oleada y la monografía de resultados del estudio.

10.2. Protocolo

10.2.1. Enmiendas al protocolo

Cualquier cambio o revisión al protocolo exigirá una enmienda por escrito al mismo que deberá ser aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica que valora el estudio.

10.2.2. Otros cambios en la realización del estudio

No están permitidos los cambios en la realización del estudio.

10.3. Gestión de los datos

No se incluirán datos personales en el CRD del estudio.

10.3.1. Envío de los CRD

El CRD del estudio se encontrará alojado en un microsite habilitado específicamente para el estudio, se remitirá un correo electrónico invitando a los neurólogos interesados en Parkinson a realizar el cuestionario del estudio.

En la segunda oleada, se remitirán por correo electrónico el informe de resultados de la primera oleada y el cuestionario (el mismo que el de la primera oleada, incluyendo la posibilidad de justificar las respuestas).

10.3.2. Control de calidad de la base de datos

Base de datos protegida, segura y normalizada.

10.3.3. Conservación de los CRD

Todos los datos de los CRD se registrarán digitalmente por motivos de seguridad. Tras el registro de todos los CRD, se guardarán en archivos específicos para cada centro participante durante 5 años.

10.4. Publicación de los resultados

Para este estudio multicéntrico, es obligatorio que la primera publicación se base en los datos de todos los centros, analizados por el comité científico y no por los propios investigadores. Los médicos que participen en este estudio estarán de acuerdo en no presentar los datos recogidos de un centro antes de la publicación completa inicial. Toda publicación posterior deberá contar con el consentimiento del Comité Científico del proyecto

10.5. Propiedad de los datos

Los datos pertenecerán al promotor. Los datos no serán dados a conocer públicamente antes de la primera publicación de los mismos.

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

11.1. Análisis de los datos

En primer lugar se procederá a realizar un análisis descriptivo de los datos del estudio mediante la elaboración de tablas de frecuencias para las variables de tipo nominal y medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas. Se estimarán los intervalos de confianza al 95% (IC95%) en el caso de estas últimas.

Consenso sobre la definición de Enfermedad de Parkinson Avanzada

La comparación entre variables cualitativas se realizará mediante la prueba exacta de Fisher, y la comparación entre grupos y variables cuantitativas se realizará mediante la prueba de la t de Student (en caso de 2 grupos) o mediante la prueba Anova de una vía (para 3 o más grupos).

En caso de no cumplirse las condiciones de aplicación de la prueba t de Student o de la prueba Anova, se recurrirá a la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney (2 grupos) o la prueba de Kruskal-Wallis (para 3 o más grupos).

Determinación de asociaciones, mediante coeficientes de correlación e identificación de factores determinantes mediante análisis de regresión.

Todos los cálculos serán realizados mediante el paquete estadístico SPSS con un nivel de significación de 0,05.

11.2. Métodos estadísticos a emplear

11.2.1. Universo del estudio

Neurólogos que atienden enfermos de Parkinson de todo el territorio nacional.

11.2.2. Tamaño y distribución de la muestra

Este estudio sigue la metodología Delphi con el matiz de que no trata de realizar una predicción de futuro como habitualmente se usa¹, sino que persigue alcanzar un consenso entre los profesionales sanitarios implicados en el proceso asistencial. Por tratarse de un estudio cualitativo, y no cuantitativo, no se fija el número de investigadores seleccionados en función del error probabilístico^{1,2}.

Siendo el objetivo del presente proyecto de investigación el alcanzar un consenso, se hace necesario el realizar una primera oleada del estudio sobre la máxima muestra posible del universo. Dada la complejidad de la realización de esa fase en formato físico, y disponiendo de tecnología e información para poder realizar la encuesta a gran escala, siendo concedores de la mejora que ello provoca en el proceso de investigación³, se llevará a cabo on-line. Esta primera oleada se hará sobre el número total de direcciones de correo electrónico disponibles en la base de datos de la Sociedad Española de Neurología, correspondientes a neurólogos pertenecientes al grupo de trabajo de trastornos del movimiento, alcanzando aproximadamente 400 direcciones de correo electrónico.

Se incluirán 150 investigadores en esta primera oleada en la que se pretende establecer el grado de consenso existente entre el colectivo en estudio. En la segunda fase, se seleccionarán 25 investigadores los cuales tendrán acceso a los resultados obtenidos en la primera fase, y una vez conocidos, completarán una versión ampliada del primer cuestionario, la cual será de nuevo analizada estadísticamente en busca del consenso final.

1. Okoli C, Pawlowski S. The Delphi method as a research tool: an example, design considerations and applications. *Information & Management*. 2004; 42: 15–29.

2. Skulmoski GJ, Hartman FT, Krahn J. The Delphi Method for Graduate Research. *J Inf Technol Educ*. 2007; 6.

3. Hartman F, Baldwin, A. Using Technology to Improve Delphi Method. *J. Comput. Civ. Eng*. 1995; 9(4): 244–249.

11.2.3. Selección de la muestra

La selección de la muestra de la primera oleada se realizará de forma aleatoria, se enviará un e-mailing a los neurólogos pertenecientes al Grupo de Trabajo de Trastornos del Movimiento de la Sociedad Española de Neurología invitándoles a participar en el estudio y mediante call center se hará seguimiento hasta conseguir la participación de 150 investigadores.

Para la realización de la segunda oleada se escogerá a 25 investigadores de forma aleatoria entre aquellos participantes en la primera oleada que trabajen en Unidades de Trastorno del Movimiento.

11.2.4. Tratamiento de la información

Se realizará una tabulación específica de los datos recogidos, con el programa estadístico SPSS, para poder realizar los cruces de información necesarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967 May;17(5):427-42.
2. Goetz CG, Tanner CM, Stebbins GT, Buchman AS. Risk factors for progression in Parkinson's disease. *Neurology*. 1988 Dec;38(12):1841-4.
3. Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med*. 1967 Feb 16;276(7):374-9.
4. Maetzler W, Liepelt I, Berg D. Progression of Parkinson's disease I in the clinical phase: potential markers. *Lancet Neurol*. 2009 Dec;8(12):1158-71.
5. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2008 Apr;15 Suppl 1:14-20.
6. Evans JR, Mason SL, Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, et al. The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Oct;82(10):1112-8.
7. Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Mov Disord*. 2005;20 Suppl 11:S11-6.
8. Fox SH, Lang AE. Levodopa-related motor complications--phenomenology. *Mov Disord*. 2008;23 Suppl 3(3):S509-14.
9. Poewe W. Parkinson disease: treatment of the nonmotor symptoms of Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2010 Aug;6(8):417-8.
10. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*. 2005 Feb;20(2):190-9.
11. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008 Apr 30;23(6):837-44.
12. Hinnell C, Hurt CS, Landau S, Brown RG, Samuel M. Nonmotor versus motor symptoms: how much do they matter to health status in Parkinson's disease? *Mov Disord*. 2012 Feb;27(2):236-41.
13. Poewe W. Treatments for Parkinson disease--past achievements and current clinical needs. *Neurology*. 2009 Feb 17;72(7 Suppl):S65-73.

Coordinación y Secretaría Técnica



Capitán Haya, 60 - 28020 Madrid
Tel.: 91 749 95 06 - Fax: 91 749 95 07
e-mail: cepa@medynet.com