PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 37-2021

SELEGILINA
5 mg Tableta

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales – PNUME)

Lima, Setiembre de 2021

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - ***DFAU***
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - ***EURM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernandez
Directora General de la Direccion General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Director Ejecutivo de la Direccion de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solis Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor - PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Direccion General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Selegilina 5 mg Tableta para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 37-2021. Lima, Perú. Setiembre de 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
https://www.digemid.minsa.gob.pe/

TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES 5

II. DATOS DE LA SOLICITUD 5

III. DATOS DEL MEDICAMENTO 5

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 5

a. PREGUNTAS CLÍNICAS 5

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 6

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA 6

5.1 EPIDEMIOLOGÍA 8

5.2 TERAPIA 8

5.3 DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO SOLICITADO 9

a. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS 9

b. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS 9

c. FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y POSOLOGÍA 9

VI. TRATAMIENTO 10

a. SUMARIOS 10

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA 12

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 14

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD 18

a. SUMARIOS 18

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA 19

c. META-ANÁLISIS, REVISIONES SISTEMÁTICAS y ECAs 20

d. AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS 20

e. VIGILYZE 22

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS 22

X. EVIDENCIA DE CONSUMO 23

XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO 23

a. AGENCIAS REGULADORAS 23

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA OMS 24

XII. RESUMEN 24

XIII. CONCLUSIONES 27

I. ANTECEDENTES

El Seguro Social de Salud (EsSalud) solicitó incluir el medicamento Selegilina 5 mg Tableta en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson.

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Selegilina 5 mg tabletas
Indicaciones específicas:	Enfermedad de Parkinson
Instituciones que lo solicitan:	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) - EsSalud
Número de casos anuales:	No especifica

III. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Selegilina
Formulación:	Selegilina 5 mg Tableta
Registros Sanitarios en Perú[1]:	04 registros sanitarios vigentes
Alternativas en el PNUME[2]:	- Levodopa/Carvidopa 250mg/25mg tableta - Pramipexol 0.25 mg y 1mg tabletas

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTAS CLÍNICAS

	PC 01	PC 02
Pregunta clínica	¿Selegilina será efectiva y segura para el manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson sin tratamiento previo?	¿La asociación de selegilina y levodopa/carbidopa será más efectiva y segura que levodopa/carbidopa sola?
P	Pacientes con enfermedad de Parkinson sin tratamiento previo	Pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con levodopa/carbidopa
I	Selegilina	Levodopa/Carbidopa + Selegilina
C	Placebo	Levodopa/Carbidopa
O	Calidad de vida, eventos adversos, retraso en el inicio de levodopa/carvidopa	Mejoría de los síntomas, calidad de vida, eventos adversos

[1] Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Registro de Productos Farmacéuticos. Fecha de acceso: Agosto 2021.
[2] Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso: Agosto 2021.

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:
La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes[3] y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, Medscape, Medline, The Cochrane Library, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos, Registro Sanitario de productos farmacéuticos de la DIGEMID.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice.

Términos de búsqueda
Debido a que no todas las referencias bibliográficas diferencian marcadamente la condición clínica de los pacientes, se ha considerado conveniente realizar un solo árbol de búsqueda, de tal manera se evita excluir evidencia importante para dar respuesta a las dos preguntas clínicas.

	PC 01	**PC 02**
	¿Selegilina será efectiva y segura para el manejo de pacientes con enfermedad de Parkinson sin tratamiento previo?	¿La asociación de selegilina y levodopa/carbidopa será más efectiva y segura que levodopa/carbidopa sola?
Árbol de búsqueda (PUBMED)	("Idiopathic Parkinson disease" OR "Parkinson's disease" OR "early Parkinson's disease" OR "PD") AND ("selegiline" OR "MAO-B inhibitors" OR "MAO B inhibitors" OR "Monoamine Oxidase Type B") AND ("levodopa" OR "levodopa/carbidopa" OR "antiparkinsonian therapy" OR "antiparkinsonian drugs" OR "antiparkinson medication" OR "adjuvant treatment" OR "monotherapy") AND ("efficacy" OR "safety" OR "effectiveness" OR "adverse reactions" OR "quality of life" OR "complications" OR "severity of disease" OR "quality of life")	
N° resultados	Total: 281 MA/RS: 15	
N° resultados que responden a la pregunta clínica	MA/RS: 06	

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

[3] Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016; 21(4):123-5

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno progresivo del movimiento caracterizado por bradicinesia, temblor en reposo, rigidez muscular y pérdida de los reflejos posturales. Se debe a la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, así como a otras áreas dopaminérgicas y no dopaminérgicas del cerebro.

La evolución de la enfermedad es lenta y el inicio generalmente se suele dar con síntomas motores. Inicialmente aparecen de manera unilateral y con el tiempo se vuelven bilaterales.[4] El tiempo transcurrido entre diagnóstico e incapacidad es variable y oscila entre los 10 y 12 años. A medida que avanza la enfermedad, afecta cada vez más a la calidad de vida y conduce a la dependencia para la realización de las actividades de la vida diaria. Las fluctuaciones motoras incluyen el tiempo de "encendido" y "apagado", así como discinesias (movimientos involuntarios) inducidas por medicamentos. El tiempo "inactivo" se refiere a períodos de disminución de la capacidad de respuesta a la levodopa que provocan la reaparición de los síntomas. Las discinesias ocurren en la dosis máxima o durante las transiciones entre los estados "apagado" y "encendido". Los pacientes pueden fluctuar entre estos estados varias veces durante el día.[5] Los síntomas no motores incluyen dolor, fatiga, hiposmia y estreñimiento. También se asocia con complicaciones cognitivas que incluyen demencia, depresión, trastornos del sueño y psicosis.[4]

La escala unificada de la enfermedad de Parkinson, UPDRS por sus siglas en inglés (*Unified Parkinson´s disease rating scale*), es un sistema de clasificación diseñado para el seguimiento longitudinal del curso de la EP. Se trata de un instrumento compuesto por los siguientes dominios, calificando cada uno de los ítems o reactivos se califica de "0" (normal) a "4" (afección severa).[6]

Parte	Evalúa	Rango de Puntuación
UPDRS I	Estado mental, conductual y de ánimo	0 a 16
UPDRS II	Actividades de la vida diaria	0 a 52
UPDRS III	Avaluación motora	0 a 108

El rango de puntuación del UPDRS I a III es de 0 a 176, donde "176" representa incapacidad total y "0" ninguna incapacidad. La parte I está conformada por cuatro ítems, la parte II por 13 ítems, parte III por 14. La parte IV evalúa las complicaciones motoras y algunos de sus ítems sólo se califican como ausentes o presentes. Se debe destacar que, en la descripción original de la UPDRS, se consideraba una parte V (escala modificada de Hoehn y Yahr) y una parte VI (escala de discapacidad).

Un instrumento para la medición de la calidad de vida en EP es el Cuestionario de EP de 39 ítems (PDQ-39, Parkinson's Disease Questionnaire). Es el instrumento más utilizado actualmente, contiene 39 ítems distribuidos en las siguientes áreas: diez son sobre movilidad, seis sobre el bienestar emocional, cuatro sobre estigma, tres sobre apoyo social, cuatro sobre estado cognitivo, tres sobre comunicación y tres sobre malestar corporal. Las ocho dimensiones o dominios se puntúan en una escala de 0 a 100; un valor mayor indica

[4] Picó Berenguer Marusela, Yévenes Briones Humberto Alejandro. Trastornos del habla en la Enfermedad de Parkinson. Revisión. Rev Cient Cienc Méd [Internet]. 2019 [citado 2021 Ago 01]; 22(1): 36-42. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332019000100006
[5] DynaMed. Parkinson Disease. EBSCO Information Services. Accessed August 1, 2021. Available in: https://www.dynamed.com/condition/parkinson-disease
[6] Rodríguez M. La escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS-UPDRS): aplicación clínica e investigación. Arch Neurocien (Mex) Vol. 19, No. 3: 157-163; 2014. [Internet]. [citado : 14 set 2021. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2014/ane143g.pdf

una peor calidad de vida. Se ha sugerido que el PDQ-39 no conceptualiza los problemas de salud a un nivel congruente con lo que experimentan los pacientes con EP.

5.1 EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más común después de la demencia de Alzheimer, la edad media de aparición de la EP es de unos 65 años (>1%); hay una prevalencia reportada 3% en pacientes > 80 años.[7] Los casos que ocurren en personas de 21 a 40 años se consideran EP de inicio joven; los menores de 21 años tienen parkinsonismo juvenil son raros.[8]

Según la OMS, la EP en el año 2016 su afección era una persona por cada 100 personas mayores de 60 años, siendo en cifras absolutas 6.3 millones de personas, y para el año 2030 serán aproximadamente 12 millones de personas en todo el mundo con dicha patología.[9]

En el Perú, no se tienen cifras oficiales o exactas, el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN) estimó en el año 2014 que el 1% de la población en general tenía enfermedad de Parkinson, es decir un aproximado de 300 mil personas; así mismo, durante el 2018, el Seguro Social brindó atención y tratamiento especializado a 15,867 pacientes, de los cuales 9,849 fueron varones y 6,018 mujeres.[10] En el 90% de los casos esta enfermedad se presenta después de los 40 años, sin embargo, la edad promedio es entre los 50 y 60 años.[11]

5.2 TERAPIA

La gama de tratamientos farmacológicos y quirúrgicos disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP) idiopática es más amplia que para cualquier otra enfermedad degenerativa del sistema nervioso central.[12]

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP) es individualizado y tiene como objetivo reducir la disfunción del movimiento, el temblor, la inestabilidad postural, mientras se controlan los cambios cognitivos y se minimizan los efectos secundarios.[7]

El manejo de pacientes individuales requiere una consideración cuidadosa de varios factores, incluidos los síntomas y signos del paciente, la edad, el estadio de la enfermedad, el grado de discapacidad funcional y el nivel de actividad física y productividad. El tratamiento se puede dividir en farmacológico, no farmacológico y quirúrgico.[7] No existe una única terapia preferida y las compensaciones son comunes.[12]

---

[7] Picó Berenguer Marusela, Yévenes Briones Humberto Alejandro. Trastornos del habla en la Enfermedad de Parkinson. Revisión. Rev Cient Cienc Méd [Internet]. 2019 [citado 2021 Ago 01]; 22(1): 36-42. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332019000100006

[8] BMJ Best Practice. Parkinson's disease. Last updated: May 06, 2021. Accessed August 1, 2021. Available in: https://bestpractice.bmj.com

[9] Condor Iván R, Atencio-Paulino Joel I, Contreras-Cordova Coco R. Características clínico epidemiológicas de la enfermedad de parkinson en un hospital nacional de la sierra peruana. Rev. Fac. Med. Hum. [Internet]. 2019 Oct [citado 2021 Ago 01] ; 19(4): 14-21. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312019000400004

[10] Seguro Social de Salud (EsSalud). Noticias. EsSalud mitiga Parkinson con novedosa técnica de estimulación cerebral. Publicado: 10 de abril de 2019. Fecha de acceso: 18 agosto, 2021. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/essalud-mitiga-parkinson-con-novedosa-tecnica-de-estimulacion-cerebral/

[11] Ministerio de Salud (MINSA). El Parkinson afecta a unas 30 mil personas en el Perú. Nota de prensa. Publicado: 10 de abril de 2019. Fecha de acceso: 1 agosto, 2021. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/27375-el-parkinson-afecta-a-unas-30-mil-personas-en-el-peru

[12] Spindler M. UpToDate Inc. Initial pharmacologic treatment of Parkinson disease. This topic last updated: Apr 27, 2021. Accessed August 1, 2021. Available in: www.uptodate.com

5.3 DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO SOLICITADO[13]

Selegilina 5 mg Tableta
Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la monoaminoxidasa B, código ATC: N04BD01.

a. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción
La selegilina es un inhibidor de la monoamino oxidasa B (MAO B), destinado al tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Inhibe selectivamente, en el cerebro, la monoamino oxidasa B (MAO B), que es la responsable principal de la degradación de dopamina. Mediante esta acción, se produce un aumento de la concentración de dopamina en los segmentos cerebrales nigroestriados, que tiene como consecuencia una mejoría de función motora. De esta manera, la selegilina prolonga y refuerza el efecto de la levodopa, administrada simultáneamente al paciente.

b. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción
La selegilina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. Las concentraciones máximas se consiguen tras 0.5-0.75 h después de la administración oral en ayunas. La biodisponibilidad es baja; un 10% (de media; la variación interindividual es amplia) de la selegilina no metabolizada puede llegar a la circulación sistémica.

Distribución
La selegilina es una sustancia lipofílica y ligeramente básica, que penetra rápidamente en los tejidos, también en el cerebro. Se distribuye rápidamente por el cuerpo, el volumen de distribución aparente es de 500 L tras una dosis intravenosa de 10 mg. El 75-85% de selegilina se une a proteínas plasmáticas a concentraciones terapéuticas.

Biotransformación y eliminación
La selegilina se metaboliza rápidamente, sobre todo en el hígado, a los metabolitos inactivos desmetilselegilina, 1-metamfetamina y a 1-amfetamina. La vida media de eliminación es 1.5-3.5 horas. El aclaramiento corporal total de la selegilina es de unos 240 L/h. Los metabolitos de la selegilina se excretan principalmente por la orina, mientras que aproximadamente un 15% se detecta en las heces.

c. FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y POSOLOGÍA

<u>Posología</u>

- Como monoterapia en estados iniciales de la enfermedad de Parkinson: 5-10 mg/día (1-2 comprimidos), bien en una sola toma o en 2 tomas durante la mañana (desayuno y almuerzo).
- Como coadyuvante de la levodopa (con o sin inhibidores de la descarboxilasa): 5-10 mg/día (1-2 comprimidos), bien en una sola toma o en 2 tomas durante la mañana (desayuno y almuerzo). Cuando se administra con un régimen de levodopa se deberá reducir la dosis de levodopa (reducción media, 30%).

[13] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Plurimen 5 mg comprimidos [En línea]. Fecha de última revisión: 04/2021. [Fecha de consulta: 1 de agosto 2021]. URL disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58113/FT_58113.html

No hay datos disponibles sobre dosis para poblaciones especiales, con alteración renal o hepática, ni para población pediátrica.

Forma de administración: Los comprimidos deben tragarse con agua y sin masticar.

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

UpToDate[14]

Condición del paciente	Tratamiento recomendado	Detalles
Con signos y síntomas de EP muy leves	No necesitan necesariamente ninguna terapia antiparkinsoniana. Sin embargo, de tener que dar tratamiento: un inhibidor de la MAO-B (Ej. Selegilina) sobre otras terapias (Grado 2C)	Los inhibidores de la MAO B pueden no producir un beneficio funcionalmente significativo en algunos pacientes, generalmente son bien tolerados y se administran una vez al día.
Los síntomas motores de la EP comienzan a interferir con la función diaria y la calidad de vida	≤ 65 años agonistas dopaminérgicos (AD) (Ej. Pramipexol), o levodopa (Grado 2A) ≥ 65 años levodopa (Grado 2A).	La levodopa es el agente más eficaz para el control de los síntomas motores de la EP, pero también requiere la dosificación más frecuente y se asocia con el mayor riesgo de complicaciones motoras dopaminérgicas. Los AD tienen una potencia intermedia para mejorar los síntomas motores y tienen un riesgo menor de complicaciones motoras que la levodopa; sin embargo, conllevan un mayor riesgo de somnolencia, alucinaciones y trastornos del control de impulsos (TCI), y no son bien tolerados en adultos mayores y personas con disfunción cognitiva.

Los fármacos anticolinérgicos (ejm. Biperideno) deben reservarse para pacientes más jóvenes en los que el temblor es el problema predominante. Se desaconseja encarecidamente su uso en pacientes de edad avanzada, con demencia y sin temblor.

DynaMed[15]

Condición del paciente	Tratamiento recomendado
EP temprana y sintomática	Primera elección: - Levodopa - AD (Ej. pramipexol) - IMAO (Ej. Selegilina)

[14] Spindler M. UpToDate Inc. Initial pharmacologic treatment of Parkinson disease. This topic last updated: Apr 27, 2021. Accessed August 1, 2021. Available in: www.uptodate.com

[15] DynaMed. Parkinson Disease. EBSCO Information Services. Accessed August 1, 2021. Available in: https://www.dynamed.com/condition/parkinson-disease

	Otras opciones: - amantadina y - fármacos anticolinérgicos (*recomendación débil*).

La levodopa es mejor para mejorar el deterioro motor, pero se asocia con complicaciones motoras como discinesias y fluctuaciones motoras.

Los AD y los IMAO-B pueden ser menos efectivos para mejorar el deterioro motor en comparación con levodopa (recomendación fuerte).

Los agonistas de la dopamina son eficaces como terapia mono o complementaria para muchos pacientes, pero pueden tener efectos secundarios importantes, como somnolencia diurna excesiva, ataques de sueño, náuseas y conductas compulsivas.

Los inhibidores de la MAO-B pueden no ser tan efectivos para mejorar el deterioro motor como otras opciones de primera línea.

Best Practice[16]

Las opciones terapéuticas recomendadas son las mismas para las 3 etapas de la EP (leve, moderado, y grave), sumando algún otro medicamento y/o ajustando dosis del tratamiento, condicional a los signos y síntomas que va presentando el paciente.

En general recomiendan el uso de pramipexol o levodopa/carvidopa como primera opción de tratamiento, y a la selegilina como segunda opción. Así mismo:

Condición del paciente	Tratamiento recomendado	Detalles
Con signos y síntomas de EP muy leves	Primera línea: - IMAO-B (Ej. Selegilina) - AD - Levodopa/carbidopa	Los AD y la levodopa pueden instituirse si los inhibidores de la MAO-B son ineficaces.
Los síntomas motores de la EP comienzan a interferir con la función diaria y la calidad de vida	<u>≤ 70 años</u> agonistas dopaminérgicos (AD) (Ej. Pramipexol) <u>≥ 70 años</u> levodopa (Grado 2A).	Dado el mayor riesgo de discinesias en pacientes jóvenes con levodopa/carbidopa, y el mayor riesgo de ortostasis y alucinaciones en pacientes mayores con agonistas dopaminérgicos
Si a pesar del tratamiento previo el paciente presenta fluctuaciones motoras	Agregar: - Un AD, o - Un IMAO-B para reducir el tiempo de inactividad	La adición de un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) (p. Ej., Entacapona, opicapona, tolcapona) puede extender el beneficio terapéutico de levodopa/carbidopa.

[16] BMJ Best Practice. Parkinson's disease. [En línea]. Last updated: May 06, 2021. [Date of accesss: 2 de agosto 2021]. URL available in: www.bestpractice.bmj.com. Registration and login required.

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE) - 2017[17]

Condición del paciente		Tratamiento recomendado	Información adicional
Paciente sin experiencia de tratamiento ("naive")[(a)]	Con signos y síntomas de EP muy leves que no afectan la calidad de vida	- AD no derivados del cornezuelo de centeno (Ej. Pramipexol) - IMAO-B (Ej. Selegilina)	No brindar agonistas de dopamina derivados del cornezuelo de centeno como tratamiento de primera línea para la enfermedad de Parkinson.
	En las primeras etapas de la EP, cuyos síntomas motores repercutan en su calidad de vida	- Levodopa	Las dosis más altas de levodopa sean más efectivas que las otras dos clases de fármacos en todos los aspectos del control sintomático, pero particularmente en el control de los síntomas motores. Está preconcebida la idea que la dosis alta de levodopa (> 600 mg / día) está asociada con un mayor riesgo de desarrollar discinesia; sin embargo, la evidencia es limitada para indicar cuán severa podría ser ésta.
Pacientes "experimentados" (que experimentan un control sintomático inadecuado)	Que desarrolla discinesia o fluctuaciones motoras a pesar del tratamiento óptimo con levodopa	Adicionar como coadyuvante a la levodopa: - AD no derivado del cornezuelo de centeno, para la mayoría de los casos - IMAO-B - ICOMT	Sólo considerar el uso de un AD derivado del cornezuelo de centeno, cuando el no derivado no funcione. Las personas que experimentan un desgaste temprano tienden a responder mejor a los inhibidores de la MAO-B (Ej. Selegilina) en comparación con las personas con fluctuaciones posteriores de activación y desactivación, que son más difíciles de manejar.
	Si aún persiste la discinesia	- amantadina	No ofrezca anticolinérgicos.

(a) esta condición incluye también a pacientes con EP temprana, es decir, quienes tenían menos de 6 meses de exposición a la terapia dopaminérgica previa y tenía al menos un período de lavado de 2 semanas antes de la entrada al estudio.

[17] National Institute for Health and Care Excellence (UK). Parkinson's disease in adults: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2017 Jul. (NICE Guideline, No. 71.) Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/evidence/full-guideline-pdf-4538466253

Posibles beneficios y daños de los agonistas de la dopamina, la levodopa y los inhibidores de la MAO-B, en pacientes "naive"

	Levodopa	**Agonistas de la dopamina (Pramipexol)**	**Inhibidores de MAO-B (Selegilina)**
Síntomas motores	Mayor mejoría	Menor mejoría	Menor mejoría
Actividades de la vida diaria	Mayor mejoría	Menor mejoría	Menor mejora
Complicaciones motoras	Más complicaciones	Menos complicaciones	Menos complicaciones
Eventos adversos*	Menos eventos	Mas eventos	Menos eventos

**Somnolencia excesiva, alucinaciones y trastornos del control de los impulsos.*

Posibles beneficios y daños de los agonistas dopaminérgicos, inhibidores MAO-B, inhibidores COMT y amantadina – en pacientes "experimentados"

	Agonistas de la dopamina (Pramipexol)	**Inhibidores MAO-B (Selegilina)**	**Inhibidores de COMT**	**Amantadina**
Síntomas motores	Mejoría	Mejoría	Mejoría	No hay evidencia de mejoría
Actividades de la vida diaria	Mejoría	Mejoría	Mejoría	No hay evidencia de mejoría
Tiempo off	Mayor reducción	Reducción	Reducción	Ningún estudio informa este resultado
Eventos adversos	Riesgo intermedio	Menor riesgo	Mayor riesgo	Ningún estudio informa este resultado
Alucinaciones	Mayor riesgo	Menor riesgo	Menor riesgo	Ningún estudio informa este resultado

SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SING) - 2010[18]

Condición del paciente	**Tratamiento recomendado**	**Detalles**
EP temprana y síntomas motores	Primera línea: - Levodopa/carbidopa - AD no derivados del cornezuelo del centeno - IMAO-B	- utilizar la dosis mínima eficaz de levodopa para minimizar la incidencia de efectos adversos (NE: A) - Los AD derivados del cornezuelo del centeno (bromocriptina, pergolida y cabergolina) no deben utilizarse como tratamiento de primera línea para la EP (B) - Advertir que los AD pueden producir

[18] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SING). Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease: A national clinical guideline. [En línea]. Date last reviewed: Jan, 2010. [Fecha de consulta: 17 agosto 2021]. URL available in: https://www.parkinsons.org.uk/sites/default/files/2018-10/SIGN%20guideline%20Diagnosis%20and%20pharmacological%20management%20of%20Parkinson%27s.pdf

		trastornos en el control de los impulsos y somnolencia diurna excesiva. - No usar anticolinérgicos - No hay evidencia suficiente para respaldar el uso de amantadina
EP "experimentada", con discinesias inducidas por la levodopa y fluctuaciones motoras	- IMAO-B - AD de la dopamina, no derivados del cornezuelo del centeno - Apomorfina - ICOMT	- Los AD son moderadamente efectivos en la reducción en los tiempos de "descanso" diarios de entre una y dos horas - La apomorfina puede considerarse para la reducción del tiempo de inactividad - Pueden considerarse los ICOMT para la reducción del tiempo de inactividad en EP avanzada

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

De acuerdo con el árbol de búsqueda establecido, incluyendo palabras claves y relacionadas a la pregunta clínica, se encontró un total de 266 referencias en PubMed; haciendo un filtro de las publicaciones de los últimos 10 años, obtuvimos un total de 82 referencias, de los cuales 08 son meta-análisis y revisiones sistemáticas (MA/RS), de los cuales solo 03 meta-análisis responden directa o indirectamente a nuestra pregunta clínica.

Binde C et al (2020)[19]

Meta-análisis realizado para investigar la eficacia comparativa de los agonistas de la dopamina y los inhibidores de la monoaminooxidasa tipo B (MAO-B) disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Tras la búsqueda bibliográfica sistemática se incluyeron en el análisis 79 ensayos clínicos controlados aleatorios que investigaban 4 agonistas de la dopamina (cabergolina, pramipexol, ropinirol, rotigotina) y 3 inhibidores de la MAO-B (selegilina, rasagilina, safinamida) para la enfermedad de Parkinson. Se consideraron los agonistas de la dopamina y los inhibidores de la MAO-B administrados como monoterapia o en combinación con levodopa. Los criterios de valoración seleccionados fueron el cambio en la puntuación de la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS), los eventos adversos graves y los retiros.

Se encontró que todos los fármacos investigados fueron efectivos en comparación con el placebo cuando se administraron como monoterapia (Network 1), excepto la safinamida. Al considerar el tratamiento combinado (Network 2), los efectos relativos estimados de selegilina y pramipexol, fueron 2.316 (1.819, 2.951) y 2.091 (1.889, 2.317), respectivamente, en comparación con el tratamiento conjunto con placebo y levodopa. Tal como se muestra en la siguiente tabla:

[19] Binde CD, Tvete IF, Gåsemyr JI, Natvig B, Klemp M. Comparative effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase type-B inhibitors for Parkinson's disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2020 Dec;76(12):1731-1743. doi: 10.1007/s00228-020-02961-6. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32710141; PMCID: PMC7661406. URL available in: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7661406/

Table 1 UPDRS responders, serious adverse events and withdrawals in the networks; effect ratio estimates

		MAO-B inhibitors			Dopamine agonists				Other
		RA	SA	SE	CAB	PRA	ROP	ROT	LD
Network 1	UPDRS responders[a]	1.657 (1.509, 1.818)	1.468 (0.888, 2.393)	1.697 (1.491, 1.924)	1.402 (1.114 1.732)	1.774 (1.607, 1.958)	2.171 (1.888, 2.489)	1.745 (1.514, 2.009)	2.017 (1.733, 2.336)
	UPDRS responders[b]	1.797 (1.675, 1.926)	1.361 (0.836, 2.074)	1.663 (1.463, 1.884)	1.329 (1.063 1.642)	1.763 (1.614, 1.919)	1.953 (1.647, 2.266)	1.552 (1.373, 1.749)	1.915 (1.638, 2.232)
	Serious adverse events	1.048 (0.613, 1.709)	1.054 (0.325, 2.461)	0.789 (0.285, 1.714)	1.026 (0.567 1.664)	2.021 (1.394, 2.885)	1.163 (0.765, 1.645)	0.900 (0.624, 1.245)	0.833 (0.482, 1.313)
	Withdrawals	0.865 (0.648, 1.089)	0.954 (0.601, 1.361)	1.175 (0.86, 1.592)	0.985 (0.765, 1.229)	1.104 (0.926, 1.283)	0.848 (0.728, 0.979)	1.091 (0.922, 1.293)	0.785 (0.628, 0.951)
		RA + LD	SA + LD	SE + LD	CAB + LD	PRA + LD	ROP + LD	ROT + LD	EN + LD
Network 2	UPDRS responders[a]	1.584 (1.379, 1.82)	1.179 (1.031, 1.352)	2.316 (1.819, 2.951)	1.664 (1.113 2.418)	2.091 (1.889, 2.317)	2.037 (1.804, 2.294)	1.912 (1.716, 2.129)	1.429 (1.16, 1.74)
	UPDRS responders[b]	1.544 (1.349, 1.762)	1.217 (1.066, 1.392)	2.503 (1.946, 3.222)	1.455 (1.006 2.068)	2.093 (1.891, 2.316)	2.095 (1.861, 2.356)	1.933 (1.737, 2.149)	1.312 (1.098, 1.570)
	Serious adverse events	1.052 (0.812, 1.405)	1.043 (0.837, 1.343)	1.045 (0.818, 1.394)	0.969 (0.652 1.281)	1.034 (0.806, 1.337)	1.012 (0.799, 1.278)	1.030 (0.791, 1.352)	1.006 (0.755, 1.323)
	Withdrawals	0.903 (0.690, 1.201)	1.113 (0.782, 1.571)	0.955 (0.774, 1.159)	0.854 (0.522, 1.334)	0.616 (0.524, 0.72)	0.615 (0.526, 0.713)	0.809 (0.690, 0.945)	0.957 (0.654, 1.34)

[a] Model without taking dose level, duration of disease or duration of study into consideration

[b] Model taking duration of study into consideration

RA, rasagiline; *SA*, safinamide; *SE*, selegiline; *CAB*, cabergoline; *PRA*, pramipexole; *ROP*, ropinirole; *ROT*, rotigotine; *LD*, levodopa; *EN*, entacapone

La probabilidad de que un fármaco sea mejor que otro se muestra en la Tabla 2. Como monoterapia, encontraron que existe un 93% de probabilidad de que la levodopa sea mejor que el pramipexol, y un 72% de probabilidad de que pramipexol sea mejor que la selegilina. Observaron que no hay diferencia estadística entre la monoterapia con selegilina y levodopa. Por otro lado, como terapia combinada, encontraron que existe un 76% de probabilidad de que la selegilina + Levodopa, sea mejor que pramipexol + Levodopa.

Table 2 Probabilities that one drug is better than another regarding responders, in a model without dose level, duration of disease or duration of study

Probability that one drug is better than another given alone	LD	PRA	ROT	SE	RA	CAB	SA
ROP	0.82	0.99	1	1	1	1	0.94
LD	-	0.93	0.94	1	0.99	1	0.90
PRA	-	-	0.58	0.72	0.84	0.98	0.81
ROT	-	-	-	0.63	0.72	0.96	0.79
SE	-	-	-	-	0.61	0.97	0.76
RA	-	-	-	-	-	0.92	0.73
CAB	-	-	-	-	-	-	0.48
Probability that one drug is better than another in combination with levodopa	PRA + LD	ROP + LD	ROT + LD	CAB + LD	RA + LD	EN + LD	SA + LD
SE + LD	0.76	0.81	0.92	0.93	1	1	1
PRA + LD	-	0.64	0.94	0.89	1	1	1
ROP + LD	-	-	0.83	0.86	1	1	1
ROT + LD	-	-	-	0.78	0.98	0.99	1
CAB + LD	-	-	-	-	0.56	0.76	0.94
RA + LD	-	-	-	-	-	0.87	1
EN + LD	-	-	-	-	-	-	0.94

RA, rasagiline; *SA*, safinamide; *SE*, selegiline; *CAB*, cabergoline; *PRA*, pramipexole; *ROP*, ropinirole; *ROT*, rotigotine; *LD*, levodopa; *EN*, entacapone

Este artículo no brinda información sobre análisis en la calidad de vida de los pacientes.

Zhuo C et al (2017)[20]

Una revisión sistemática para evaluar la eficacia y la tolerabilidad entre diez fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, se realizó una comparación exhaustiva de la tolerabilidad y la eficacia entre los fármacos antiparkinsonianos mediante el uso de un meta-análisis en red. Las intervenciones se agruparon en placebo, agonistas dopaminérgicos (pramipexol, ropinirol y rotigotina), inhibidores de la MAO-B (rasagilina y selegilina) y levodopa.

Los resultados de eficacia incluyeron la escala de calificación unificada de DP (UPDRS) II, UPDRS III y el total de UPDRS. Teniendo en cuenta la tolerabilidad, la eficacia y los efectos adversos, también se examinó la tasa de retiros, los tratamientos con una alta tasa de retiros significan que carecen de eficacia, seguridad o fáciles de volverse tolerantes. Finalmente, realizaron un análisis de conglomerados para los medicamentos incluidos con respecto a su superficie bajo la curva de clasificación acumulativa (SUCRA).

Los resultados refieren que la levodopa, poseía un equilibrio muy favorable entre eficacia y tolerabilidad. Sin embargo, aún puede causar varios eventos adversos a largo plazo que incluyen complicaciones motoras y discinesia.

Los resultados del meta-análisis para las comparaciones por pares se muestran en la Tabla 2. Encontraron que los pacientes con levodopa, pramipexol, ropinirol, rotigotina y selegilina funcionaron mejor con respecto a UPDRS II y III que en aquellos con placebo. Con respecto al UPDRS total, la bromocriptina, levodopa, rasagilina y selegilina funcionaron mejor. Además, la selegilina tuvo una puntuación más alta en UPDRS II, UPDRS III y UPDRS total que la bromocriptina y la levodopa. En cuanto a la abstinencia, solo la rotigotina tuvo una tasa de abstinencia significativamente menor que el placebo. Además, la selegilina fue más tolerable que la bromocriptina (OR = 0,62, IC95% 0,39 a 0,98) y el pramipexol tuvo una tasa de retirada mayor que la levodopa (OR = 1,43, IC95% 1,00 a 2,04).

Treatment 1	Treatment 2	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS total	Withdrawals
Bromocriptine	Placebo	**−1.02 (−1.31, −0.73)**	−2.27 (−6.11, 1.56)	**−1.30 (−1.87, −0.73)**	1.03 (0.57, 1.85)
Cabergoline	Placebo	**−2.30 (−4.40, −0.20)**	−1.60 (−4.07, 0.87)	—	0.65 (0.31, 1.41)
Lazabemide	Placebo	**0.82 (0.29, 1.34)**	0.83 (−0.18, 1.83)	**1.88 (0.57, 3.19)**	0.68 (0.34, 1.36)
Levodopa	Placebo	**−2.26 (−4.49, −0.03)**	**−6.05 (−12.06, −0.04)**	**−4.10 (−4.75, −3.45)**	0.98 (0.58, 1.63)
Pergolide	Placebo	—	—	—	1.02 (0.66, 1.58)
Pramipexole	Placebo	**−1.48 (−2.02, −0.94)**	**−3.86 (−5.87, −1.86)**	1.25 (−7.66, 10.15)	0.96 (0.73, 1.27)
Rasagiline	Placebo	−0.17 (−1.94, 1.60)	−1.86 (−4.30, 0.58)	**−2.30 (−4.00, −0.60)**	0.94 (0.76, 1.15)
Ropinirole	Placebo	**−1.90 (−2.28, −1.52)**	**−5.05 (−5.95, −4.15)**	—	0.76 (0.56, 1.05)
Rotigotine	Placebo	**−1.43 (−2.50, −0.36)**	**−3.12 (−5.48, −0.76)**	—	**0.78 (0.62, 0.98)**
Selegiline	Placebo	**−1.46 (−2.48, −0.43)**	**−3.85 (−5.89, −1.81)**	**−6.46 (−10.50, −2.43)**	1.39 (0.94, 2.04)
Cabergoline	Bromocriptine	0.00 (−3.04, 3.04)	2.00 (−5.68, 9.68)	—	0.71 (0.20, 2.60)
Levodopa	Bromocriptine	−0.20 (−0.53, 0.13)	**−2.60 (−2.95, −2.25)**	**−2.80 (−3.41, −2.19)**	0.37 (0.09, 1.50)
Pramipexole	Bromocriptine	−0.73 (−1.79, 0.33)	−1.77 (−4.54, 1.00)	—	0.92 (0.54, 1.58)
Ropinirole	Bromocriptine	—	0.06 (−0.77, 0.89)	—	

[20] Zhuo C, Zhu X, Jiang R, Ji F, Su Z, Xue R, Zhou Y. Comparison for Efficacy and Tolerability among Ten Drugs for Treatment of Parkinson's Disease: A Network Meta-Analysis. Sci Rep. 2017 Apr 4;8:45865. doi: 10.1038/srep45865. PMID: 28374775; PMCID: PMC5379205. URL available in: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5379205/

Selegiline	Bromocriptine	**−1.00 (−1.28, −0.72)**	**−3.00 (−3.34, −2.66)**	**−4.10 (−4.64, −3.56)**	**0.62 (0.39, 0.98)**
Levodopa	Cabergoline	−1.30 (−3.32, 0.72)	−0.70 (−5.86, 4.46)	—	0.72 (0.47, 1.11)
Pergolide	Levodopa	1.88 (−0.34, 4.11)	**5.10 (3.33, 6.87)**	**8.50 (5.53, 11.47)**	1.17 (0.76, 1.79)
Pramipexole	Levodopa	**−0.88 (−1.56, −0.19)**	−1.93 (−4.82, 0.96)	−2.12 (−5.51, 1.27)	**1.43 (1.00, 2.04)**
Ropinirole	Levodopa	0.60 (−0.20, 1.40)	1.50 (−7.85, 10.84)	**2.60 (0.03, 5.17)**	1.04 (0.72, 1.50)
Selegiline	Levodopa	**−0.80 (−1.15, −0.45)**	**−0.40 (−0.74, −0.06)**	**−1.30 (−1.93, −0.67)**	1.96 (0.67, 5.75)
Rasagiline	Pramipexole	—	—	—	0.40 (0.10, 1.57)
Ropinirole	Pramipexole	0.40 (−0.47, 1.27)	0.20 (−1.94, 2.34)	—	0.76 (0.42, 1.35)
Rotigotine	Pramipexole	—	1.60 (−0.03, 3.23)	—	—
Rotigotine	Ropinirole	−0.60 (−1.63, 0.43)	−1.40 (−3.21, 0.41)	—	1.14 (0.63, 2.09)

Table 2. Meta-analysis results for pair-wise comparisons according to UPDRS II, UPDRS III, UPDRS represented by mean difference (MD) and 95% confidence interval (CI) and withdrawals represented b odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI). Abbreviation: UPDRS, Unified Parkinson's Disease R Scale.

En los resultados según la superficie bajo la curva de clasificación acumulativa (SUCRA), para UPDRS II y UPDRS III la levodopa y pramipexol tiene mejor desempeño que la selegilina, pero esta tiene una tasa baja de retiros.

	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS total	Withdrawals
Placebo	0.214	0.138	0.443	0.445
Bromocriptine	0.440	0.536	0.510	0.093
Cabergoline	0.661	0.613	—	0.403
Lazabemide	0.082	0.097	0.336	**0.762**
Levodopa	**0.749**	**0.761**	0.508	**0.877**
Pergolide	0.205	0.189	0.121	0.427
Pramipexole	**0.738**	**0.777**	**0.565**	0.325
Rasagiline	0.259	0.395	**0.721**	0.531
Ropinirole	**0.773**	0.710	0.369	**0.807**
Rotigotine	0.649	0.536	—	0.704
Selegiline	0.708	0.716	0.918	0.117

Table 4. Surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) results.

Marquéz M et al (2016)[21]

El objetivo de esta revisión es analizar indirectamente la eficacia de los fármacos antiparkinsonianos disponibles en América Latina. Se realizó una revisión sistemática explorando solo ensayos aleatorizados controlados con placebo que comparan la monoterapia con antiparkinson (levodopa, pramipexol, rasagilina o selegilina) en pacientes con EP en Hoehn y Yahr estadios I a III publicados desde enero de 1994 hasta mayo de 2014.

[21] Márquez-Cruz M, Díaz-Martínez JP, Soto-Molina H, De Saráchaga AJ, Cervantes-Arriaga A, Llorens-Arenas R, Rodríguez-Violante M. A systematic review and mixed treatment comparison of monotherapy in early Parkinson's disease: implications for Latin America. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2016;16(1):97-102. doi: 10.1586/14737167.2016.1135740. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26731410.

Se identificaron un total de 1,062 publicaciones a través del protocolo de búsqueda de bases de datos. Después de la primera revisión, solo quedaron 22 y se leyeron en texto completo. Se incluyeron para el análisis los ECA que utilizaron levodopa, pramipexol, rasagilina, selegilina y rotigotina. Solo cinco estudios cumplieron los criterios de inclusión para el estudio. Todos los ECA fueron doble ciego. Se analizaron 1,532 pacientes con una edad media de 62 años.

El resultado primario fue el cambio medio en la Escala Unificada de Calificación de EP (UPDRS) I, II y III. Se realizó un análisis de comparación de tratamientos mixtos (comparaciones indirectas) mediante un modelo de efectos aleatorios. Para la evaluación de la seguridad, se consideraron aquellos eventos adversos que se presentaron en más o igual al 5% y/o estadísticamente significativos en comparación con el placebo.

Este estudio dio como resultado que, la levodopa sigue siendo la mejor monoterapia en términos de resultado motor (una mayor reducción en UPDRS Parte I, II y III) en comparación con otras monoterapias antiparkinsonianas disponibles en América Latina para pacientes con EP temprana, con una probabilidad del 60.1% de otorgar la mayor reducción en UPDRS I, II y III, demostró una mejora media de UPDRS de 7 puntos en comparación con el placebo.

Table 2. Indirect Comparisons

Treatment Comparison	Mean difference in UPDRS scores	95% Credible Interval
Placebo versus Levodopa	7	(0.14 to 14)
Pramipexole versus Levodopa	2.2	(-7.5 to 12)
Rasagiline versus Levodopa	3.5	(-4.8 to 12)
Selegiline versus Levodopa	1.6	(-8.3 to 12)

No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos de las comparaciones indirectas para la evaluación de la seguridad (náuseas y alucinaciones) entre fármacos. Por otro lado, solo se notificaron discinesias con levodopa y no con pramipexol, rasagilina o selegilina; por lo tanto, cuando el número de eventos es igual a cero, el logaritmo natural es indefinido y no se pueden hacer comparaciones.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD

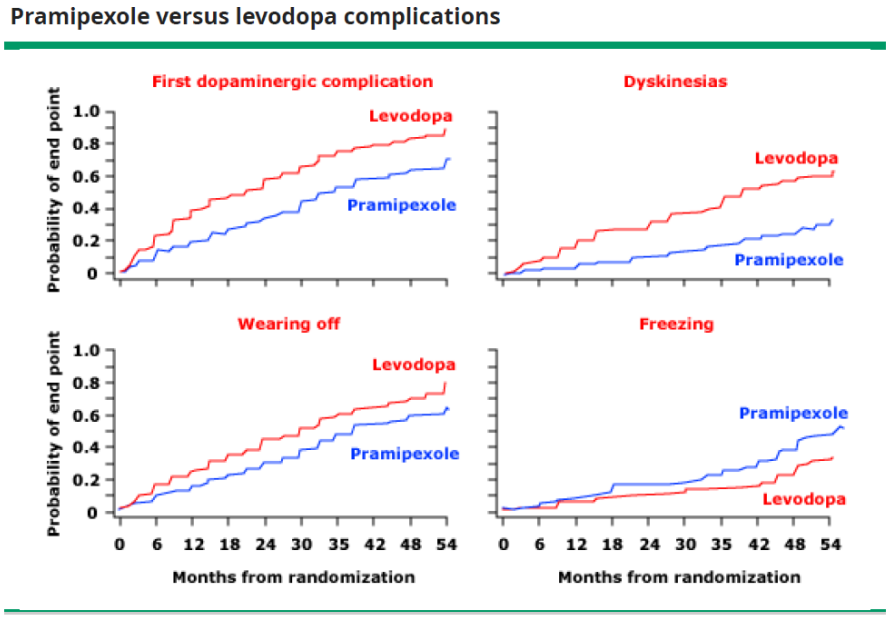
a. SUMARIOS

UpToDate[22]

A continuación, se muestra una imagen comparativa de las complicaciones, como la probabilidad acumulada de alcanzar la primera complicación dopaminérgica (A), la desaparición (B), discinesias (C) y congelación (D), por asignación de Pramipexol y levodopa. La primera complicación dopaminérgica se define como la primera aparición de

[22] Spindler M. UpToDate Inc. Initial pharmacologic treatment of Parkinson disease. This topic last updated: Apr 27, 2021. Accessed August 1, 2021. Available in: www.uptodate.com

desgaste, discinesias o fluctuaciones intermitentes. El tratamiento inicial con pramipexol se asocia con una reducción de las discinesias y el desgaste en comparación con la levodopa, pero este último da como resultado una reducción de la congelación.



DynaMed[23]

Los medicamentos para la enfermedad de Parkinson se asocian con efectos secundarios significativos e interacciones medicamentosas que justifican una evaluación regular de nuevos síntomas y atención al comenzar o cambiar la dosis de un medicamento.

- Para los pacientes que toman levodopa que desarrollan fluctuaciones motoras y un aumento del tiempo de inactividad, considere la terapia adyuvante con agonistas de la dopamina, inhibidores de la MAO-B o inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) como la entacapona para ayudar a reducir los síntomas (*recomendación débil*).
- La amantadina se puede utilizar para reducir las discinesias (*recomendación débil*).

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE) – 2017[24]

Pacientes "naive"	Pacientes "experimentados"
Inhibidores de la monoamino oxidasa B (MAO-B) No brinda información sobre Selegilina. **Levodopa / carbidopa** Evidencia de baja calidad de un ECA (Fahn et al., 2005) no informó una relación significativa	La evidencia de calidad moderada de un metaanálisis en red encontró que los inhibidores de la COMT y los agonistas de la dopamina aumentan significativamente las tasas de eventos adversos en comparación con el placebo, y que los inhibidores de la COMT también aumentan las tasas de eventos

[23] DynaMed. Parkinson Disease. EBSCO Information Services. Accessed August 1, 2021. Available in: https://www.dynamed.com/condition/parkinson-disease
[24] National Institute for Health and Care Excellence (UK). Parkinson's disease in adults: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2017 Jul. (NICE Guideline, No. 71.) Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/evidence/full-guideline-pdf-4538466253

entre levodopa/carbidopa y el riesgo de cualquier evento adverso, en comparación con placebo. Sin embargo, se encontró que las dosis crecientes de levodopa/carbidopa se asociaron con tasas crecientes de discinesia, hipertonía, infección y náuseas, pero con tasas decrecientes de fracturas y dolor en las piernas. **Agonistas de la dopamina** Evidencia de baja calidad de un ECA (Shapira et al., 2013) no informó una relación significativa entre el pramipexol y el riesgo de cualquier evento adverso, en comparación con placebo. Sin embargo, el pramipexol se asoció con niveles más altos de náuseas, somnolencia, edema periférico y alucinaciones, en comparación con el placebo.	adversos en comparación con los inhibidores de la MAO-B y los agonistas de la dopamina. La evidencia de calidad moderada de un meta-análisis en red no pudo diferenciar las tasas de mortalidad entre las personas que toman inhibidores de la COMT, agonistas de la dopamina, inhibidores de la MAO-B o placebo. La evidencia de calidad moderada de un meta-análisis en red encontró que los inhibidores de la COMT aumentan significativamente las tasas de interrupción debido a eventos adversos en comparación con el placebo.

c. META-ANÁLISIS, REVISIONES SISTEMÁTICAS y ECAs

Meta-análisis y revisiones sistemáticas:

Binde C et al (2020)[25]

Meta-análisis realizado para investigar la seguridad comparativa de los agonistas de la dopamina y los inhibidores de la monoaminooxidasa tipo B (MAO-B) disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Los agonistas de la dopamina se asocian con más efectos secundarios graves, sobre todo con pramipexol. Sin embargo, no se encontró un mayor riesgo de retiros de ninguno de los fármacos utilizados como monoterapia en comparación con el placebo. De hecho, encontraron un riesgo significativamente menor de abstinencia del tratamiento con ropinirol y levodopa, en comparación con el placebo.

Con respecto a la terapia de combinación, no encontraron un mayor riesgo de retiro en comparación con el placebo. Por el contrario, encontraron un riesgo reducido de retiro en los grupos tratados con pramipexol, ropinirol y rotigotina en combinación con levodopa, en comparación con placebo en combinación con levodopa. Esto podría sugerir que los pacientes toleran bien el tratamiento, a pesar de que puede haber efectos secundarios, o que la experiencia de la mejora de los efectos en la salud supera la experiencia de los posibles efectos secundarios. Encontraron un mayor riesgo de efectos secundarios relacionados con el pramipexol, también encontraron que no hubo un mayor riesgo de abstinencia con este tratamiento.

d. AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS[26]

CONTRAINDICACIONES:

[25] Binde CD, Tvete IF, Gåsemyr JI, Natvig B, Klemp M. Comparative effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase type-B inhibitors for Parkinson's disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2020 Dec;76(12):1731-1743. doi: 10.1007/s00228-020-02961-6. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32710141; PMCID: PMC7661406. URL available in: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7661406/

[26] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Plurimen 5 mg comprimidos [En línea]. Fecha de última revisión: 04/2021. [Fecha de consulta: 1 de agosto 2021]. URL disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58113/FT_58113.html

- No asociar selegilina y levodopa en: hipertensión arterial, hipertiroidismo, feocromocitoma, glaucoma de ángulo estrecho, adenoma prostático con aparición de orina residual, taquicardia, arritmias, angina pectoris grave, psicosis, demencia avanzada.
- La selegilina no debe usarse en combinación con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (fluoxetina), inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (ISRN) (p.ej. venlafaxina), antidepresivos tricíclicos, simpaticomiméticos, inhibidores de la monoamino-oxidasa (p.ej. linezolid), ni opioides (p.ej. petidina). Se evitará además la administración de selegilina durante las 5 semanas siguientes a la última administración de fluoxetina.
- No asociar con petidina.

INTERACCIONES:

Interactúa con	Efecto
Simpaticomiméticos (descongestionantes nasales, hipertensores, psicoestimulantes)	riesgo de hipertensión
Inhibidores de MAO	hipotensión o hipertensión graves, trastornos del sistema nervioso central y cardiovasculares
Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (IRSNA)	riesgo de padecer confusión, hipomanía, alucinaciones y episodios maníacos, agitación, mioclono, hiperreflexia, descoordinación, tiritona, temblor, convulsión, ataxia, diaforesis, diarrea, fiebre hipertensión, que pueden ser parte del síndrome serotoninérgico.
Antidepresivos tricíclicos	toxicidad grave del sistema nervioso central (síndrome serotoninérgico), a veces asociado con hipertensión, hipotensión, diaforesis. Asociación contraindicada.

REACCIONES ADVERSAS:

Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: mareo, cefalea, movimientos anormales (como discinesia), vértigo. Poco frecuentes: trastorno leve y transitorio del sueño. Raras: agitación
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: náuseas Poco frecuentes: boca seca
Trastornos renales y urinarios	Raras: dificultad para orinar Frecuencia no conocida: retención urinaria
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rara: Reacción cutánea
Trastornos cardíacos	Frecuentes: bradicardia Poco frecuentes: taquicardia supraventricular Raras: arritmias cardiacas
Trastornos vasculares	Rara: hipotensión postural
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: confusión, alucinaciones Poco frecuente: cambio de estado de ánimo Frecuencia no conocida: hipersexualidad, trastorno de control de los impulsos y compulsiones*

Muy frecuentes (≥ 1/10); Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); Muy raras (< 1/10.000); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de información disponible).

e. VIGILYZE[27]

El reporte brindado por la oficina de Farmacovigilancia de la Autoridad Reguladora de Medicamentos (DIGEMID), nos refiere el número de reportes de casos de reacciones adversas para Selegilina, Levodopa y Pramipexol, hasta el 1 de agosto de 2021.

Medicamento		Perú	Global*
Selegilina	N°	01	3,287
	RAM más reportados	- Trastornos psiquiátricos: 100%	- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: 35.8% - Trastornos psiquiátricos: 31.8%
Levodopa	N°	35	37,816
	RAM más reportados	- Trastornos del sistema nervioso: 34.3% - Trastornos gastrointestinales: 28.6%	- Trastornos del sistema nervioso: 46.4% - Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: 39%
Pramipexol	N°	39	12,096
	RAM más reportados	- Trastornos gastrointestinales: 35.9% - Trastornos del sistema nervioso: 30.8%	- Trastornos psiquiátricos: 40% - Trastornos del sistema nervioso: 32.5%

**: incluye datos de Perú.*

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

En el año 2019, EsSalud ha realizado una inversión de S/. 628,551.93 soles por la cantidad de 1,135,673 unidades de Selegilina 5 mg Tableta considerando un precio promedio de S/. 0.55 soles.

A continuación una tabla comparativa de precios de las alternativas farmacoterapéuticas de interés para el presente informe:

Medicamento	Precio (S/.)		Dosis diaria[28]	Precio anual (S/.)* - Tratamiento crónico -
	SEACE-OSCE	EsSalud (2020)		
Selegilina 5 mg Tableta	0.50[a]	0.49	1 tab. 2 veces al día	361.35
Levodopa/Carbidopa 250 mg/25 mg Tableta	0.30[b]	0.30	1 tab. 3 veces al día	328.50
Pramipexol Diclorhidrato 0.25 mg Tableta	NR[d]	1.10	1 tab. 3 veces al día	1,204.50
Pramipexol Diclorhidrato 1 mg Tableta	0.89[d]	1.10	1 tab. 3 veces al día	1,089.53

**: Considerando el promedio de los costos para las instituciones en mención.*

[27] DIGEMID. Reportes de VigiLyze del Sistema de Farmacovigilancia de Perú. Selegilina. MedDRA 23.1 [Fecha de consulta: 1 de agosto de 2021].
[28] Mazana, J.S. El interferón en el tratamiento de la hepatitis C crónica Inmunobiología básica e inmunopatología del hígado. Rev. esp. sanid. penit. [online]. 2013, vol.15, n.1 [citado 2021-06-10], pp.16-22. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1575-06202013000100004 .. ISSN 2013-6463.

a: EsSalud (AMC-CLASICO-253-2015-ESSALUD/RAAR-1). Diciembre 2015.Postor: AC Farma
b: EsSalud (COMPRE-SM-9-2016-ESSALUD/RAL-1). Mayo 2016. Postor: Droguería Cadillo SAC
d: EsSalud (SIE-SIE-4-2019-ESSALUD/RAAR-1). Junio 2019.Postor: Tecnofarma S.A.
NR: No hay registro. Se hizo la búsqueda retroactiva hasta el 2010.

Como se observa en la tabla, el medicamento con un potencial menor costo anual de tratamiento es Levodopa/Carbidopa 250 mg/25 mg tableta (S/. 328.50 soles), seguido de Selegilina 5 mg Tableta (S/. 361.35 soles), y el que demandaría mayor gasto anual es el Pramipexol 0.25 mg Tableta.

X. EVIDENCIA DE CONSUMO[29]

Medicamento	Unidades consumidas	
	MINSA (Feb 2020 a Ene 2021)	EsSalud (2020)
Selegilina 5 mg Tableta	NR	1'005,677
Levodopa/ Carbidopa 250 mg/25 mg Tableta	1'242,736	7'223,012
Pramipexol Diclorhidrato 0.25 mg Tableta	120,262	42,779
Pramipexol Diclorhidrato 1mg Tableta	49,044	81,777

NR: No hay registro

XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

Agencia/País	Indicación autorizada
TGA - Australia[30]	- Para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson. - Puede usarse como monoterapia en las primeras fases de la enfermedad y como terapia adyuvante con levodopa (con / sin un inhibidor de la descarboxilasa periférica).
HC - Canadá[31]	- Puede ser útil como complemento de la levodopa (generalmente con un inhibidor de la descarboxilasa) en el tratamiento de algunos pacientes con enfermedad de Parkinson. - En pacientes recién diagnosticados antes de que los síntomas comiencen a afectar la vida social o profesional del paciente, momento en el que se hace necesario un tratamiento más eficaz.

[29] DIGEMID. Oficina de Acceso a Medicamentos. Base de datos de consumes de medicamentos de Febrero 2020 a Enero 2021. [Fecha de consulta: 1 agosto 2021].
[30] Therapeutic Goods Administration (TGA). Ficha técnica de ELDEPRYL (SELEGILINE HYDROCHLORIDE) TABLET. [En línea]. Fecha de última Revisión: 10 DECEMBER 2020. [Fecha de consulta: 1 agosto 2021]. URL disponible en: https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-06736-3&d=20210801172310101
[31] Health Canada, Product monograph. TEVA-SELEGILINE (Selegiline Hydrochloride) 5 mg Tablets [En línea]. Fecha de última Revisión: July 14, 2015. [Fecha de consulta: 1 agosto 2021]. URL disponible en: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00031217.PDF

AEMPS – España[32]	- Indicado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopático. - Puede utilizarse como monoterapia en estadios iniciales de la enfermedad de Parkinson. - Puede utilizarse también como coadyuvante de la levodopa (con o sin inhibidores de la descarboxilasa periférica).
FDA – EEUU[33]	- Está indicado como coadyuvante en el manejo de pacientes parkinsonianos en tratamiento con levodopa/carbidopa que presentan deterioro en la calidad de su respuesta a esta terapia.

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA OMS[34]

No se encuentra incluido el medicamento Selegilina 5 mg Tableta en la 21° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS. Los únicos medicamentos antiparkinsonianos considerados en este listado, son:

9. ANTIPARKINSONISM MEDICINES	
◻ biperiden	**Injection:** 5 mg (lactate) in 1- mL ampoule. **Tablet:** 2 mg (hydrochloride).
levodopa + ◻ carbidopa	**Tablet:** 100 mg + 10 mg; 100 mg + 25 mg; 250 mg + 25 mg

XII. RESUMEN

El Seguro Social de Salud (EsSalud) solicitó incluir al PNUME el medicamento Selegilina 5 mg Tableta, para el tratamiento de Parkinson idiopático. El solicitante no reporta el número de casos anuales de este contexto clínico.

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno progresivo del movimiento caracterizado por bradicinesia, temblor en reposo, rigidez muscular y pérdida de los reflejos posturales. Se debe a la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, así como a otras áreas dopaminérgicas y no dopaminérgicas del cerebro.

Es el segundo trastorno neurodegenerativo más común después de la demencia de Alzheimer, a pesar de ello todavía se le considera generalmente rara. La edad media de aparición de la EP es de unos 65 años (>1%); hay una prevalencia reportada 3% en pacientes > 80 años. Los casos que ocurren en personas de 21 a 40 años se consideran EP de inicio joven; los menores de 21 años tienen parkinsonismo juvenil son raros.

Según la OMS, en el año 2016 su afección era una persona por cada 100 personas mayores de 60 años, siendo en cifras absolutas 6.3 millones de personas, y para el año 2030 serán aproximadamente 12 millones de personas en todo el mundo con dicha patología. En el Perú,

[32] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Plurimen 5 mg comprimidos [En línea]. Fecha de última revisión: 04/2021. [Fecha de consulta: 1 de agosto 2021]. URL disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58113/FT_58113.html

[33] Food and Drugs Administration (FDA). Selegiline Hydrochloride tablets 5mg. [En línea]. Fecha de última Revisión: junio 2016. [Fecha de consulta: 1 agosto 2021]. URL disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/anda/98/74912ap_appltr_prntlbl_chemr.pdf

[34] World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 21th edition. 2019. [online]. [Fecha de consulta: 24 de abril de 2021]. URL disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1

no se tienen cifras oficiales o exactas, el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN) estimó en el año 2014 que el 1% de la población en general tenía enfermedad de Parkinson, es decir un aproximado de 300 mil personas; así mismo, durante el 2018, el Seguro Social brindó atención y tratamiento especializado a 15,867 pacientes, de los cuales 9,849 fueron varones y 6,018 mujeres.
El tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP) es individualizado y tiene como objetivo reducir la disfunción del movimiento, el temblor, la inestabilidad postural, mientras se controlan los cambios cognitivos y se minimizan los efectos secundarios.

La selegilina es un inhibidor de la monoamino oxidasa B (MAO B), destinado al tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Inhibe selectivamente, en el cerebro, la monoamino oxidasa B (MAO B), que es la responsable principal de la degradación de dopamina. Mediante esta acción, se produce un aumento de la concentración de dopamina en los segmentos cerebrales nigroestriados, que tiene como consecuencia una mejoría de función motora. La selegilina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. Las concentraciones máximas se consiguen tras 0.5-0.75 horas después de la administración oral en ayunas, es una sustancia lipofílica y ligeramente básica, que penetra rápidamente en los tejidos, también en el cerebro; se metaboliza rápidamente, sobre todo en el hígado; los metabolitos de la selegilina se excretan principalmente por la orina, mientras que aproximadamente un 15% se detecta en las heces.

Los sumarios incluidos en el presente informe, recomiendan:

- Cuando los síntomas motores de la EP comienzan a interferir con la función diaria y la calidad de vida, está indicada la terapia sintomática con un agonista dopaminérgico (no derivados del cornezuelo de centeno) o levodopa, estas alternativas de terapia inicial se sugieren para pacientes de 65 años o menos (Grado 2A), para pacientes mayores de > 65 años sugerimos el inicio de levodopa (Grado 2A).
- Para aquellos pacientes previamente tratados, que aún experimentan fluctuaciones motoras, se puede agregar un agonista de la dopamina, o un inhibidor de la monoamino oxidasa-B (MAO-B) para reducir el tiempo de inactividad, así mismo, un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) (p. Ej., Entacapona, opicapona, tolcapona) puede extender el beneficio terapéutico de levodopa/carbidopa.
- Los inhibidores de la MAO B pueden no producir un beneficio funcionalmente significativo en algunos pacientes, generalmente son bien tolerados y se administran una vez al día.

Las guías de práctica clínica incluidas en el presente informe recomiendan:

- Para los pacientes que inician tratamiento sugieren brindar agonistas de la dopamina (pramipexol), levodopa o inhibidores de la monoamino oxidasa B (selegilina) para personas en las primeras etapas de la enfermedad de Parkinson cuyos síntomas motores no afectan su calidad de vida; y levodopa a personas en las primeras etapas de la enfermedad de Parkinson cuyos síntomas motores repercutan en su calidad de vida. Refieren que, aunque los inhibidores de la MAO-B, los agonistas de la dopamina y la levodopa están asociados con un beneficio sintomático en personas con enfermedad de Parkinson temprana o sin tratamiento previo, existe una tendencia constante a que las dosis más altas de levodopa sean más efectivas que las otras 2

clases de fármacos en todos los aspectos del control sintomático, pero particularmente en el control de los síntomas motores.

- Respecto a los pacientes que desarrollen discinesia o fluctuaciones motoras a pesar del tratamiento óptimo con levodopa, sugieren agonistas de la dopamina (no derivados del cornezuelo de centeno), inhibidores de la MAO-B o inhibidores de la catecol-O-metil transferasa (COMT) como complemento de la levodopa. Si la discinesia no se maneja adecuadamente modificando la terapia existente, considere la posibilidad de amantadina. Así mismo, se sugiere no ofrecer anticolinérgicos.

En cuanto a la eficacia comparativa, la evidencia incluida en el presente informe refiere que:

- como monoterapia se encontró que la levodopa es mejor que el pramipexol, y éste mejor que la selegilina.
- Como terapia combinada, se encontró la asociación selegilina + levodopa es mejor que pramipexol + levodopa.
- Así mismo, los inhibidores de la MAO-B fueron efectivos en comparación con el placebo cuando se administraron como monoterapia, y que el tratamiento combinado con levodopa mostró que los tres inhibidores de la MAO-B fueron efectivos en comparación con el placebo, pero la selegilina fue el fármaco más efectivo.
- Respecto a la calidad de vida la evidencia no muestra diferencia significativa.

En cuanto a la seguridad comparativa, la evidencia refiere:

- Los medicamentos para la enfermedad de Parkinson se asocian con efectos secundarios significativos e interacciones medicamentosas que justifican una evaluación regular de nuevos síntomas y atención al comenzar o cambiar la dosis de un medicamento. Los agonistas de la dopamina y los inhibidores de la MAO evidencian mayor riesgo de eventos adversos, comparado con placebo, y con levodopa y selegilina. Tener en cuenta que la selegilina potencia el efecto de la levodopa, la terapia combinada puede aumentar las reacciones adversas de la levodopa. Por otro lado, el tratamiento inicial con pramipexol se asocia con una reducción de las discinesias y el desgaste en comparación con la levodopa, pero este último da como resultado una reducción de la congelación, pero no hubo un mayor riesgo de abstinencia con pramipexol; sin embargo, se asocia con un mayor riesgo de efectos secundarios graves. Así mismo, los inhibidores de la COMT aumentan significativamente las tasas de interrupción debido a eventos adversos en comparación con el placebo, y no se pudo diferenciar las tasas de mortalidad entre las personas que toman inhibidores de la COMT, agonistas de la dopamina, inhibidores de la MAO-B o placebo.
- Los eventos adversos de la selegilina durante el tratamiento de la EP consisten principalmente en hipotensión, mareos y acinesia. Se encontró que las reacciones adversas en el grupo de terapia combinada selegilina + levodopa fue similar a la del grupo de monoterapia con levodopa. De debe tener en cuenta que si se administra Selegilina en dosis mayores de las recomendadas (10 mg), la selegilina puede perder su selectividad por la MAO-B y, como consecuencia, aumentar el riesgo de hipertensión. No se debe administrar a pacientes con úlcera duodenal y/o úlcera gástrica, y debe ser usada con precaución en casos de disfunción hepática o renal

grave. No hay diferencias significativas de eventos adversos, entre los inhibidores de la MAO-B.

El medicamento con un potencial menor costo anual de tratamiento es la Levodopa/Carbidopa 250 mg/ 25 mg Tableta (S/. 328.50 soles), seguido de Selegilina 5 mg Tableta (S/. 361.35 soles), y el que demandaría mayor gasto anual es el Pramipexol 0.25 mg Tableta.

En nuestro país, el medicamento Selegilina 5 mg Tableta, cuenta con 04 registros sanitarios vigentes; no se encuentra incluido en la Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, N° 21, 2019.

XIII. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica disponible respecto al medicamento Selegilina 5 mg Tableta, para:

- El tratamiento de pacientes Enfermedad de Parkinson sin tratamiento previo, el Equipo técnico acuerda **no incluir** en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
- El tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson previamente tratados con levodopa/carbidopa, el equipo técnico acuerda **incluir** al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) de acuerdo a la consideración especial de uso N° 6. Uso por especialista en base a guías de práctica clínica o norma técnica de salud.